

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ.

К.м.н., доц. каф. ФТМ Тыхеева Н.А.



НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

- это болеутоляющие ЛС,
ингибирующие циклооксигеназу.

В отличие от наркотических анальгетиков - они
не вызывают лекарственной зависимости,
не угнетают дыхательный и кашлевой центры.
В РФ доля НПВС -до 30% фарм.рынка.

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 - лат. *Acidum acetylsalicylicum*, салициловый эфир уксусной кислоты)

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*-таволга, указывая на синтетическое происхождение препарата.



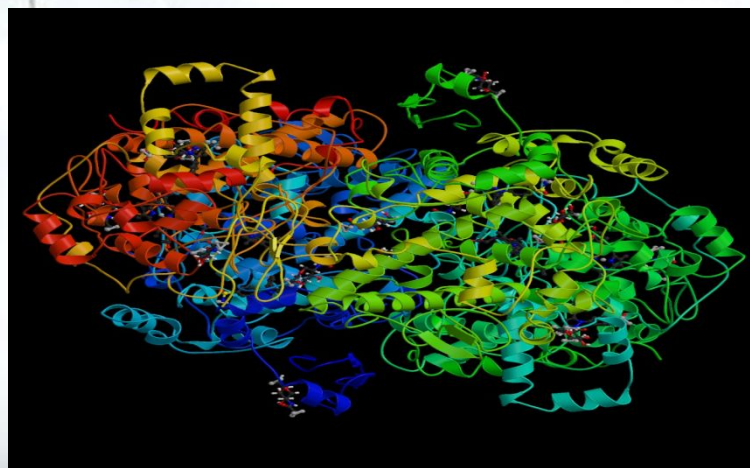
Ива
белая

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



Метаболизм арахидоновой кислоты

Тромбоксаны

□ ↑ агрегации тромбоцитов;

Pg D2

□ ↑ аутоиммунных реакций (бронхоспазм), регуляции ↑ тела, сна.

Pg E2

□ гастропротектор, ↑ воспаление, боль, лихорадка.

Pg J2

□ (простациклины)

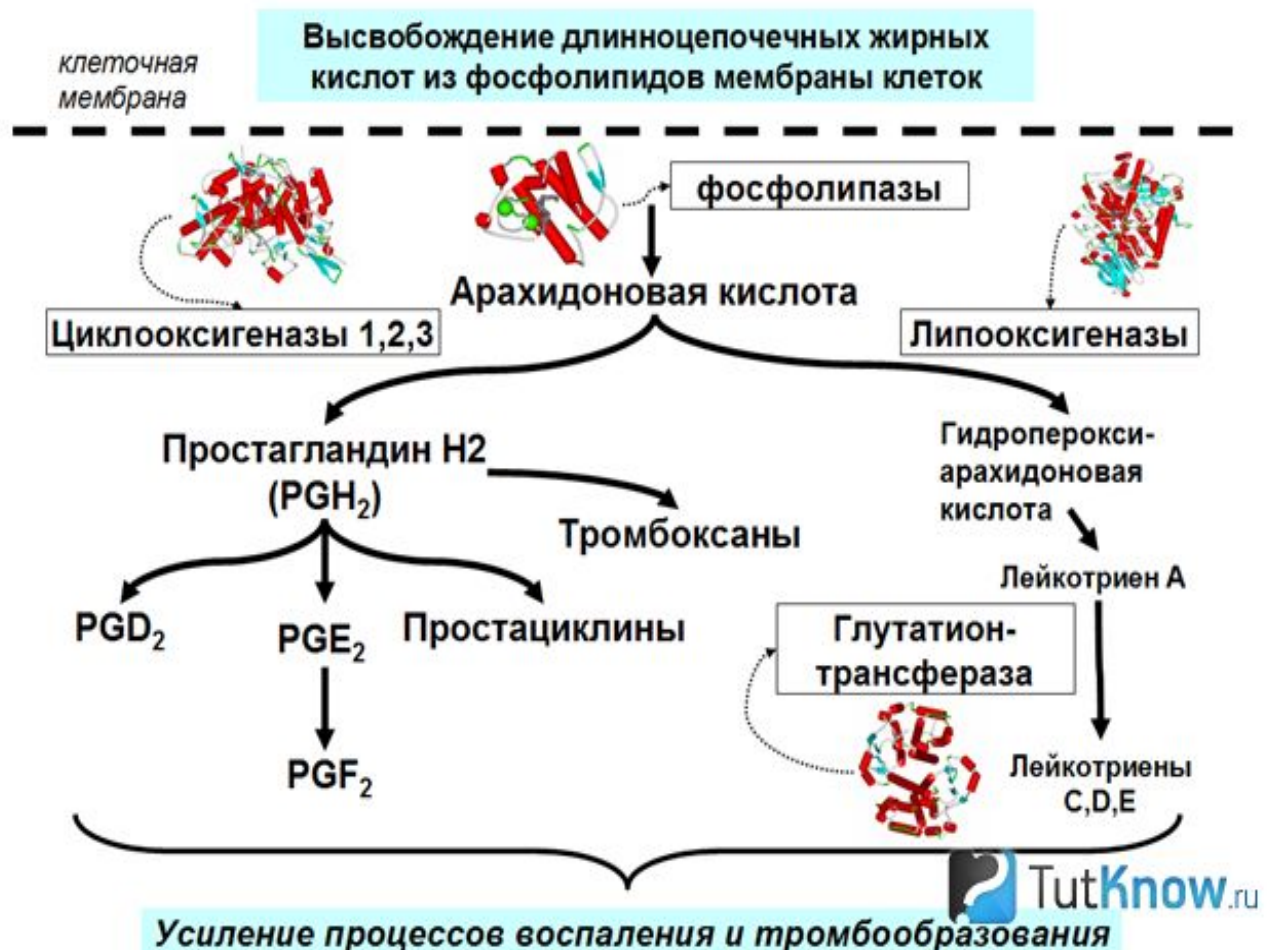
□ вазодилатация,

□ ↓ агрегации тромбоцитов

LtE4, D4, C4

□ медиаторы

□ бронхоспазма



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	IP	Расширение сосудов кожи, антиагрегантный эффект
ТХА ₂	TP	Сужение сосудов, агрегация тромбоцитов

Классификация НПВС

1. Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-1:

- аспирин (75-150 мг/сут) (произв. салициловой кислоты).

2. Преимущественные ингибиторы ЦОГ-1:

- Индометацин (произв. индолуксусной кислоты),
- аспирин (0.5-1.0 г/сут) (произв. салициловой кислоты),
- кеторолак, кетопрофен, напроксен (произв. пропионовой кислоты).

3. Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2:

- диклофенак/вольтарен (произв. фенилуксусной кислоты),
- Ибупрофен/нурофен (произв. пропионовой кислоты)
- Пироксикам, лорноксикам (оксикамы)

4. Преимущественные ингибиторы ЦОГ-2:

- Нимесулид (произв. сульфонанилида)
- Мелоксикам (оксикамы)

5. Селективные ингибиторы ЦОГ-2:

- целекоксиб, рофекоксиб (коксибы)

6. Ингибиторы ЦОГ-3:

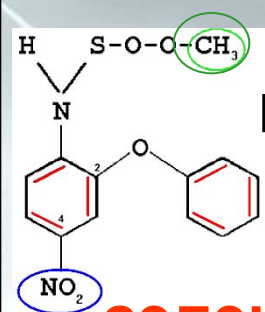
- Парацетамол (произв. анилидов),
- Метамизол Na/анальгин (произв. пиразолонов)

ПРЕПАРАТЫ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП

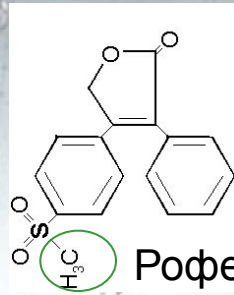
Тизанидин, Клонидин: α -2-АМ, тормозят выброс возбужд. АМК.

Габапентин, Баклофен - агонисты ГАМКв - рецепторов. Глюкозамина сульфат и Хондроитина сульфат.

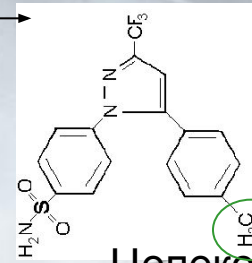
Селективные и преимущественные ингибиторы ЦОГ-2



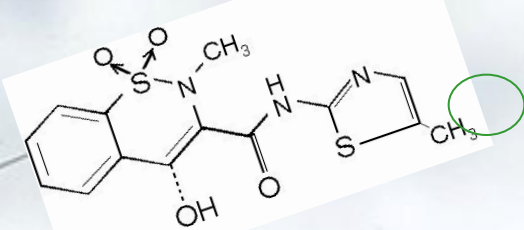
Нимулид



Рофеноксиб



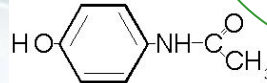
Целекоксиб



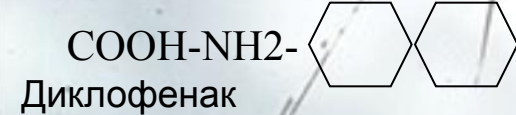
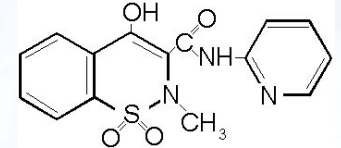
Мелоксикам

селективные НПВП 1976 г.

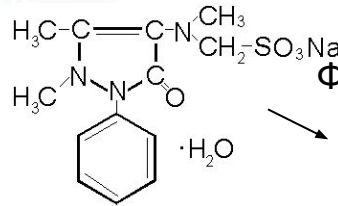
неселективные НПВП



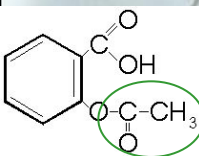
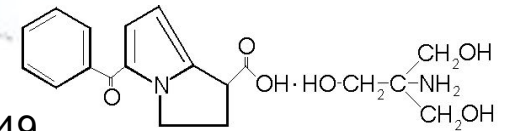
Парацетамол
ЦОГ-3 (?)



Дифлунизал

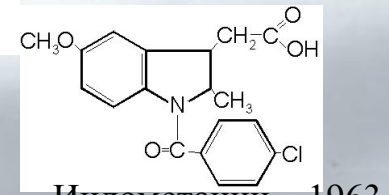


Фенилбутазон - 1949



Салицилат - 1763,
синтез - 1860

Хинин - XVI в., Куллен



slow

ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ НПВС

D

Эффекты

Интоксикация

Противовоспалительный

Урикозурический

Аналгезия

Нормотермия

Антитромбоцитарный

Осложнения

Кома

Коллапс. Дыхательная, почечная, печеночная недостаточность

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

Кристаллурия, нефроз, повышение АД

Ульцерогенный эффект

Нарушения гемостаза, геморрагии

Гиперчувствительность (энзимопатии)

Аллергические реакции

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НПВС

1. Противовоспалительный эффект - ↓ синтеза

PGE_2 , $F_{2\alpha}$

Эффект развивается при создании высоких концентраций НПВС в тканях - при длительном приеме максимально переносимых доз (8-12 таблеток в сутки).

- 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 (грипп - «капилляротоксикоз»).

Эффект максимально выражен - у НПВС.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НПВС

2. Анальгетический эффект (снижение синтеза PGE_2 и $\text{PGF}_{2\alpha}$) 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)

- **Угнетение синтеза, высвобождения, и инактивация ноцицептивных медиаторов** (брадикинина, субстанции P)
- **Угнетение проведения болевых импульсов в спинном мозге**

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

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НПВС

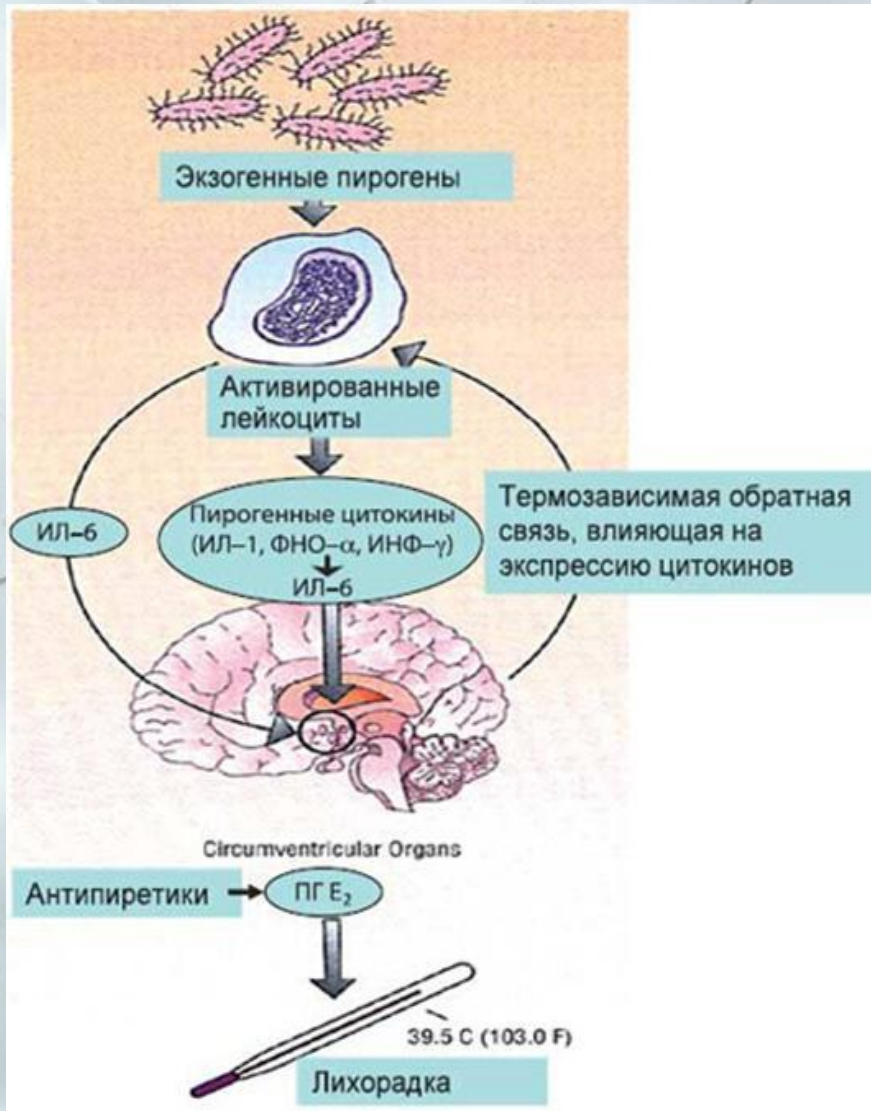
3. Жаропонижающий эффект - снижение синтеза PGE_1 в центре терморегуляции (в гипоталамусе)

+ 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

Жаропонижающий эффект НПВС



- Экзогенные пирогены (бактерии, токсины, вирусы, грибы)
- Фагоциты (поглощение)
- ИЛ-1 (вторичные пирогены)
- ИЛ-1-R
- ФСЛА2
- Арахидоновая кислота
- ПГЕ2
- Изменение центра терморегуляции

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НПВС

4. Антиагрегационный эффект - это уменьшение «склеивания» друг с другом тромбоцитов и других форменных элементов крови (снижается риск тромбоза, но повышается риск кровотечения).

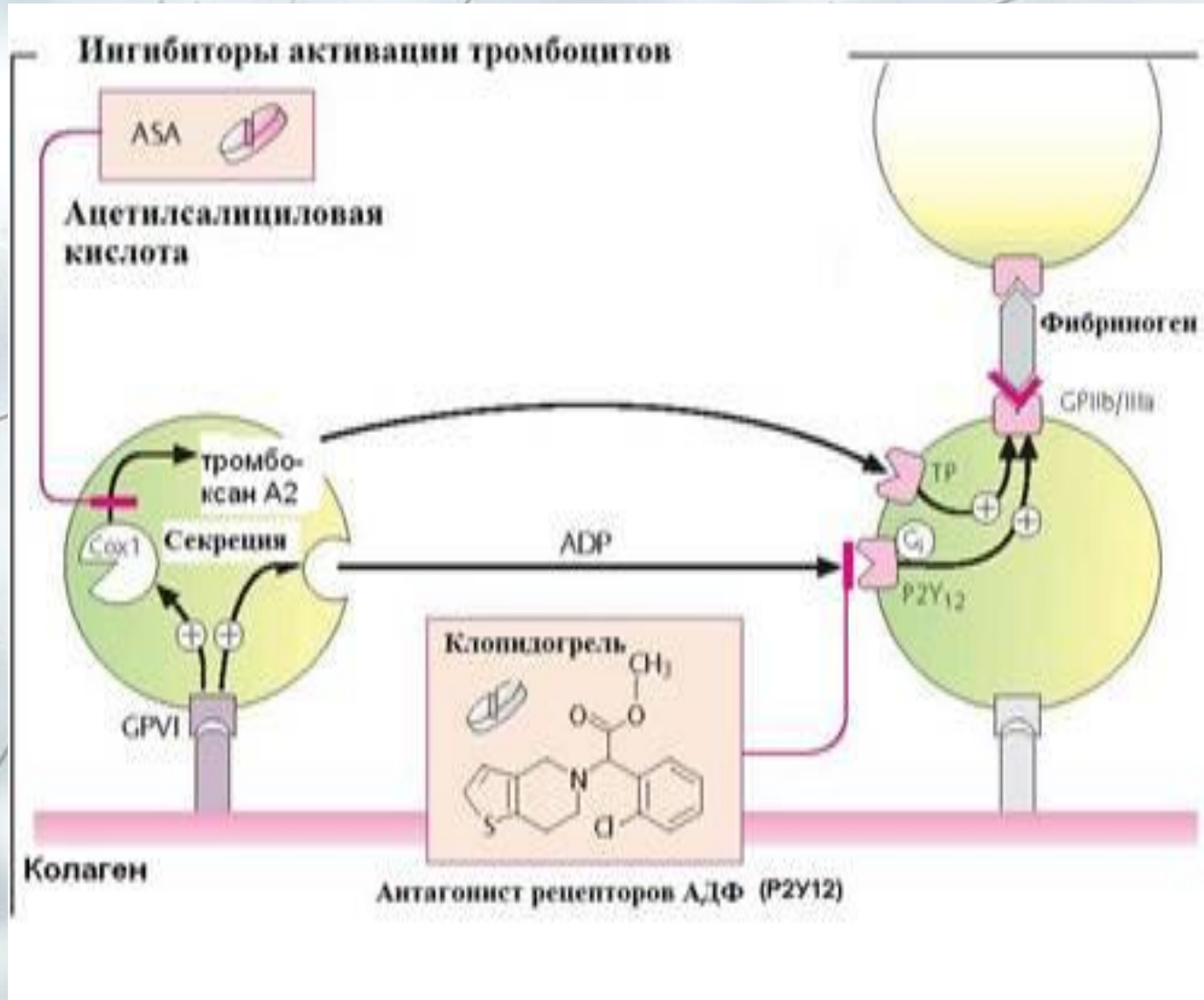
Наиболее эффективный антиагрегант - Ацетилсалициловая кислота в низких дозах. необратимо (на весь срок жизни тромбоцита - 7-10 дней) угнетает синтез $ТхА_2$ (проагреганта) в тромбоцитах.

Синтез $ПгI_2$ (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).

Антиагрегентный эффект



ФАРМАКОКИНЕТИКА НТВС

ПУТИ ВВЕДЕНИЯ (лекарственные формы)

- Энтеральные

1. Внутрь - таблетки, драже, суспензии, капсулы, капсулы-ретард (sustained-release)
2. Ректально - свечи (снижение биодоступности, проктит), ректальные капсулы

- Парэнтеральные

3. Местное нанесение - мази, пластыри
4. Внутримышечное введение - растворы
нельзя вводить более 2-3 дней (некрозы) !

Биодоступность высокая - 90%

ФАРМАКОКИНЕТИКА НПВС

- Все НПВС хорошо всасываются из ЖКТ, хорошо проникают в ЦНС (являются липофильными веществами)
- 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)

ФАРМАКОКИНЕТИКА НПВС

- Большинство НПВС - короткоживущие соединения ($T_{1/2}$ до 4 часов)
- Длительноживущие НПВС ($T_{1/2}$ 12 часов и более) - Пироксикам, Мелоксикам, Фенилбутазон
(у больных с заболеваниями почек кумулируют - повышается риск токсического действия)

ПОКАЗАНИЯ для НТВС

- 1. Воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата
- 2. Болевой синдром (головная, зубная, мышечная, суставная и д.д.)
- 3. Лихорадка
- 4. Профилактика тромбозов

ДОЗИРОВКА НПВС

- При длительном приеме - 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 - очень большая

- **Наибольшая широта терапевтического действия -**
Нимесулид, Напроксен.
- **Меньшая широта терапевтического действия -**
Ацетилсалициловая кислота, Фенилбутазон, Индометацин, Пироксикам, Парацетамол (10 таб.).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

1. **Ульцерогенный** - раздражение слизистой ЖКТ особенно АСК, Индометацин и Тироксикам - эрозии у 20%

ТГЕ2 □ усиление слизи-бикарбонато-фосфолипидный барьер слизистой желудка, угнетение выделения ионов H^+

Улучшение переносимости:

1. Прием селективных ингибиторов ЦОГ-2
Мелоксикам, Нимесулид, Целекоксиб
2. Прием синтетического аналога ТГЕ₁ (стимулятор синтеза защитной слизи) - Мизопропростол, 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.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

2. Кровотечения

3. Нарушение функции почек - нефротоксичность

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

Побочные эффекты

4. Кардиоваскулярный -

- особенно Индометацин, Метамизол, реже АСК - лейкопения, агранулоцитоз

5. Бронхоспазм, аллергия - блокада синтеза PG_1 (сокращение бронхов), активация синтеза лейкотриенов (отек бронхов) особенно - АСК

6. Токолитический

7. Некроспермия

8. Гепатотоксический

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

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **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 PGE_2 и $\text{PGF}_{2\alpha}$ ведет к торможению сокращений маточной мускулатуры

НПВС - ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- **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)

КОМБИНАЦИИ НПВС

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 - ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

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

НПВС ослабляют эффекты:

- Гипотензивных средств (задержка солей и воды)

КОМБИНАЦИИ НПВС с другими средствами

Для потенцирования анальгетического эффекта к НПВС обычно добавляют:

Спазмолитики: миотропного типа действия - Папаверин
М-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 Пентаалгин Аскофен Реопирин «Литическая смесь»

ПРЕПАРАТЫ ВЫБОРА

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

НИМУЛИД

Воспалительные заболевания (ревматизм)

ДИКЛОФЕНАК

Антиагрегант (ИБС, ЦВБ, похмелье) -

АСПИРИН