

# 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. а-отрицание, лат. *spirea*-таволга, указывая на синтетическое происхождение препарата.



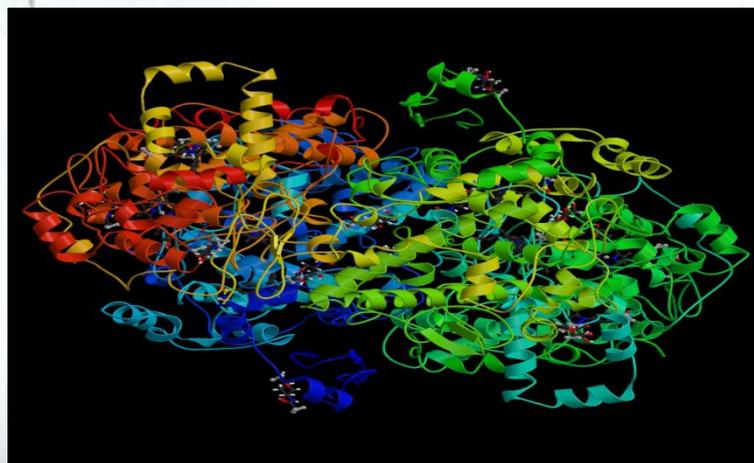
Ива  
белая

# 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

## Тромбоксыны

□ ↑ агрегации тромбоцитов;

## Pg D2

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

## Pg E2

□ гастропротектор, ↑ воспаление, боль, лихорадка.

## Pg J2

□ (простациклины)

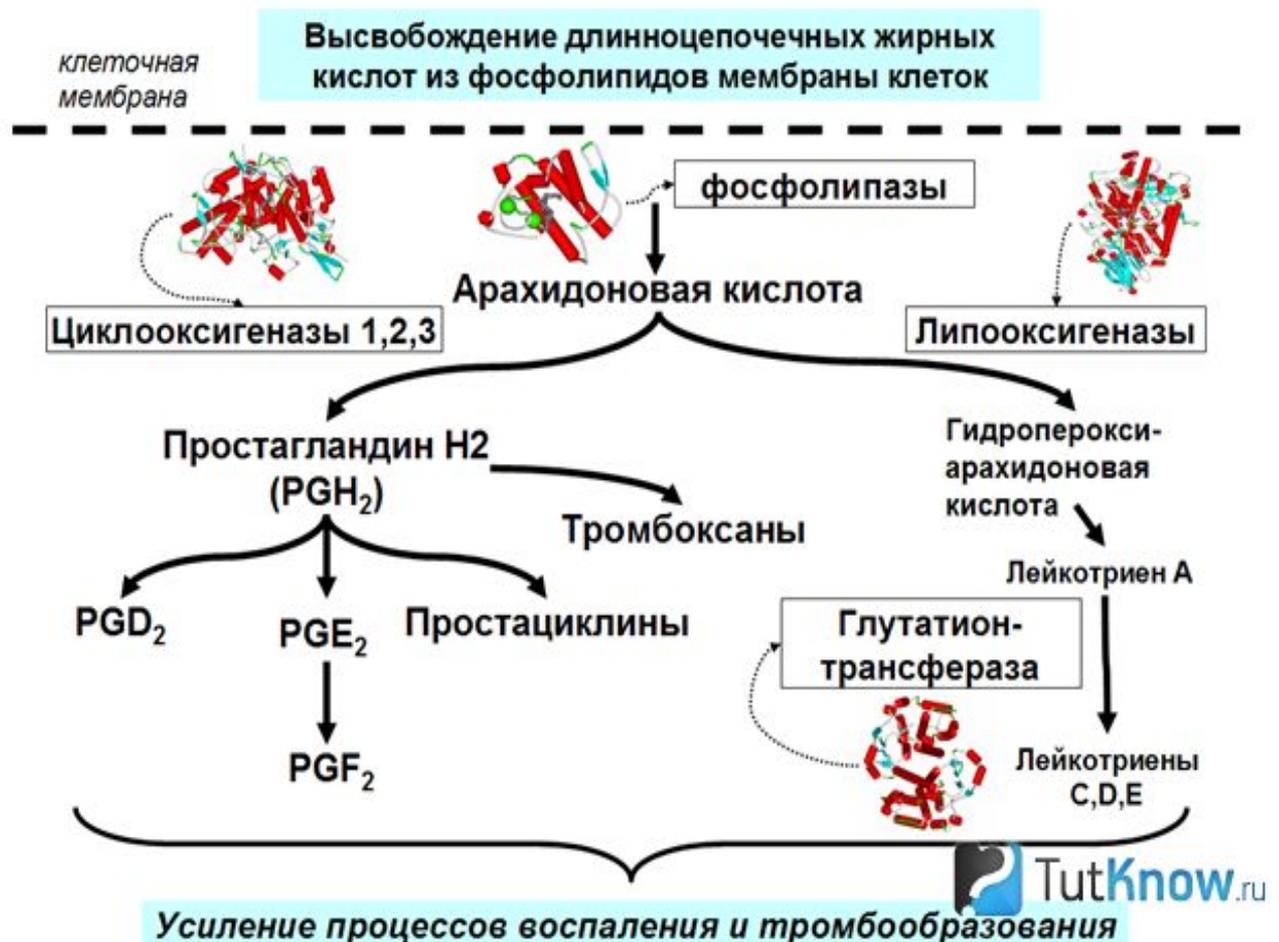
□ вазодилатация,

□ ↓ агрегации тромбоцитов

## LtE4, D4, C4

□ медиаторы

□ бронхоспазма



# Эффекты стимуляции Пг-рецепторов: БОЛЬ, ГИПЕРТЕРМИЯ, ВОСПАЛЕНИЕ

Эйкозаноид	Рецептор	Эффекты
ПГЕ <sub>2</sub>	EP <sub>1</sub>	Сокращение мышц бронхов и ЖКТ
	EP <sub>2</sub>	Расслабление артериол, 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>	IP	Расширение сосудов кожи, <b>антиагрегантный эффект</b>
ТХА <sub>2</sub>	TP	Сужение сосудов, <b>агрегация тромбоцитов</b>

# 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. сульфонилида)
- Мелоксикам (оксикамы)

#### 5. Селективные ингибиторы ЦОГ-2:

- целекоксиб, рофекоксиб (коксибы)

#### 6. Ингибиторы ЦОГ-3:

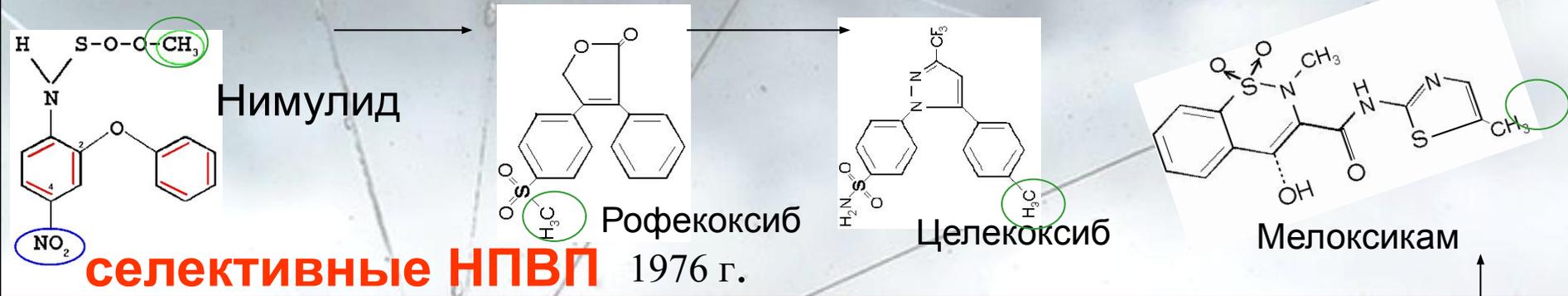
- Парацетамол (произв. анилидов),
- Метамизол Na/анальгин (произв. пиразолонов)

### ПРЕПАРАТЫ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП

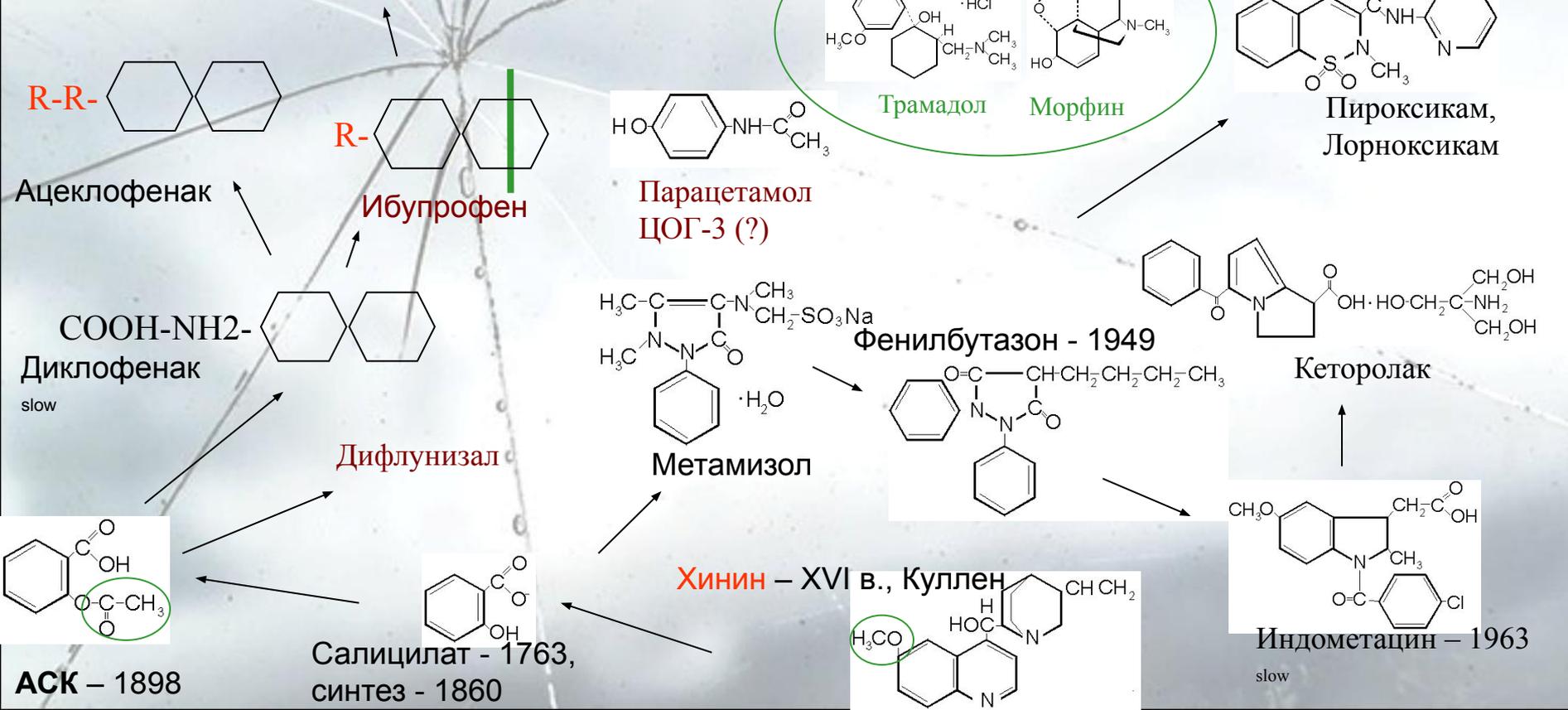
Тизанидин, Клонидин:  $\alpha$ -2-АМ, тормозят выброс возбужд. АМК.

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

# Селективные и преимущественные ингибиторы ЦОГ-2



## неселективные НПВП



# 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 $\text{PGE}_2$ 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

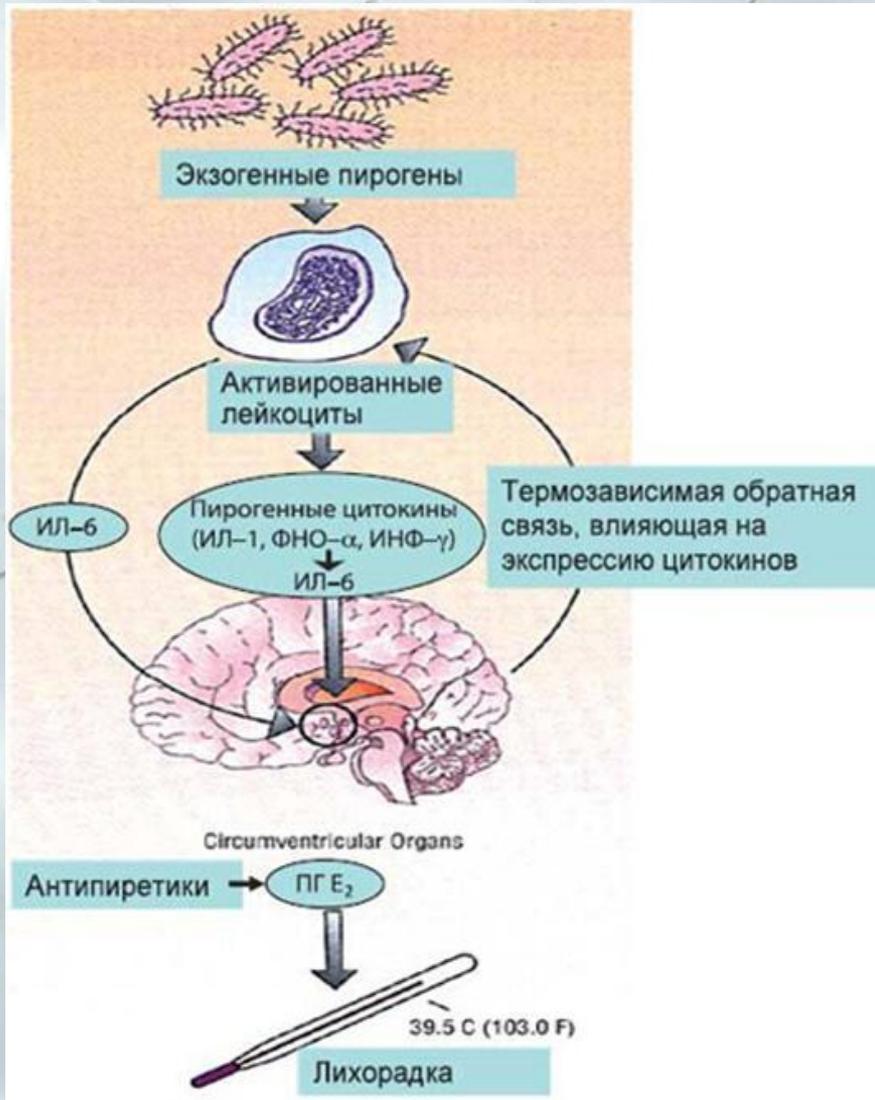
**3. Жаропонижающий эффект** - снижение синтеза  $PGE_1$  в центре терморегуляции (в гипоталамусе)

+ 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).

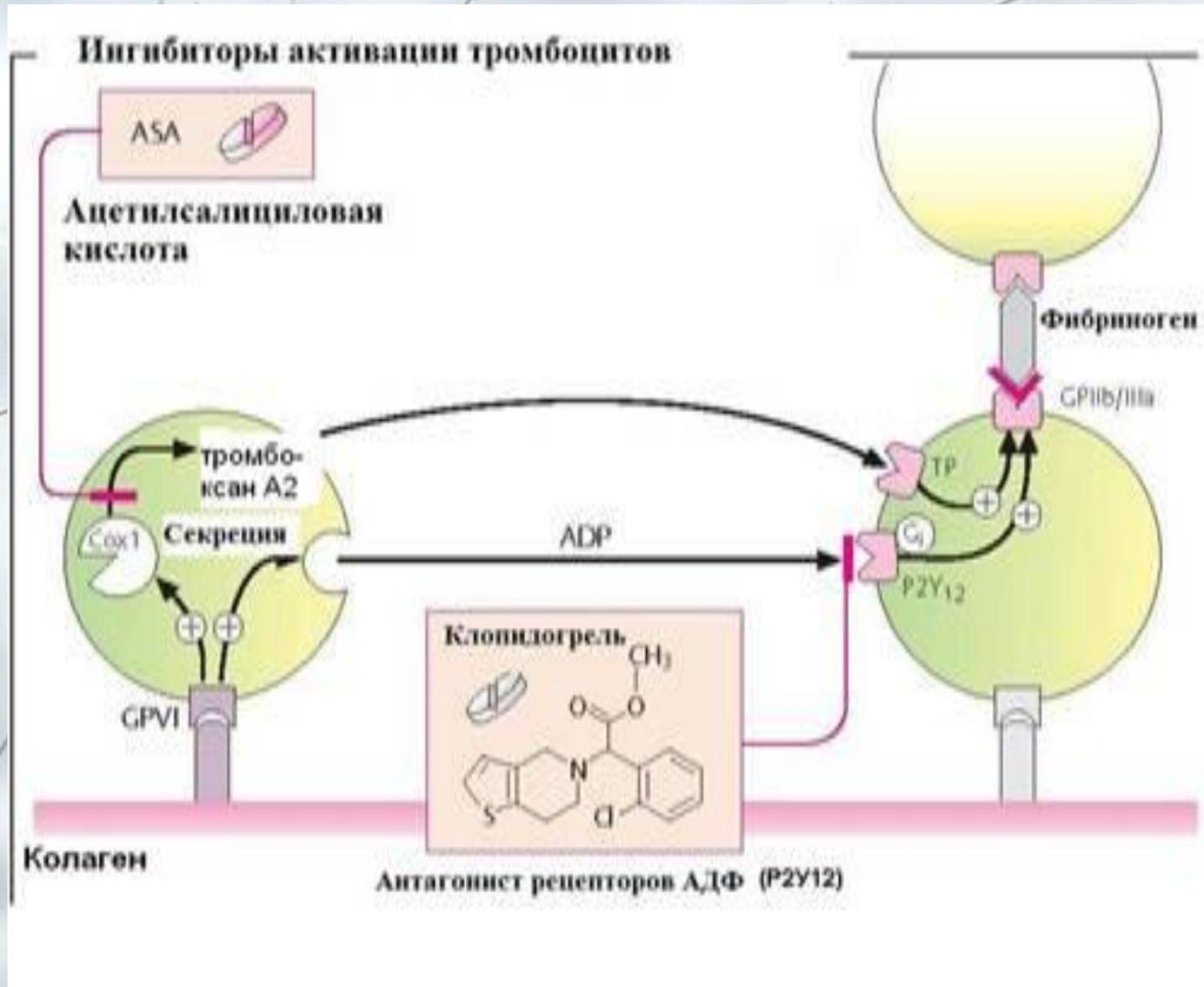
Наиболее эффективный антиагрегант - Ацетилсалициловая кислота в низких дозах. необратимо (на весь срок жизни тромбоцита - 7-10 дней) угнетает синтез  $ТхА_2$  (проагреганта) в тромбоцитах.

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 ТГЕ<sub>1</sub> (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.

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

**2. Кровотечения**

**3. Нарушение функции почек - нефротоксичность**

**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

# 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  $\text{PGE}_2$  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**