




ОСЛАБИТЬ БОЛЬ ЕСТЬ
ТРУД БОЖЕСТВЕННЫЙ

Гиппократ



**«Боль приносит человечеству
больше зла, чем даже сама
смерть»**

Альберт Швейцер
Врач, гуманист,
Лауреат Нобелевской премии мира



**ЛЕГЧЕ НАХОДЯТСЯ ТАКИЕ ЛЮДИ,
КОТОРЫЕ ДОБРОВОЛЬНО ИДУТ
НА СМЕРТЬ, ЧЕМ ТАКИЕ,
КОТОРЫЕ ТЕРПЕЛИВО
ПЕРЕНОСЯТ БОЛЬ**

ГАЙ ЮЛИЙ ЦЕЗАРЬ

которое развивается вследствие **ВОСПАЛЕНИЯ**

Проти
во-
воспал
ительн
ые
средст
ва

Стероидной структуры
• ПГК

Нестероидной структуры
• НПВС

обусловленное **Спазмом** гладкой мускулатуры Спазм внутренних литики органов

антиан
гиналь
ные,
антисп
астиче
ские
и
другие



другой природы
(операция, травма тканей, опухолевый рост и др. факторы)

• наркотически
• анальгетики (опиаты и опиоиды)
• ННА

• Прогрессорные
• Антидепрессанты

• анестетики (местные и общие)

БОЛЕУТОЛЯЮЩИЕ СРЕДСТВА (*обезболивающие средства, анальгетики*)

греч. *an* - отрицание, *algos* - боль)

- лекарственные средства, которые при резорбтивном действии избирательно подавляют болевую перцепцию, не угнетая других видов чувствительности (*слуховая, тактильная и др.*)



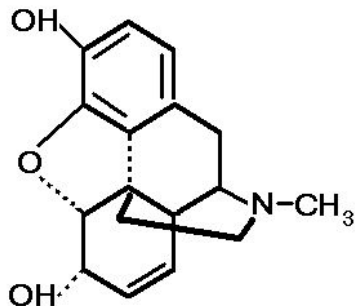
вещества с преимущественно центральным типом действия



вещества, блокирующие преимущественно периферические механизмы формирования боли

Родоначальником группы лекарственных препаратов, относящихся к наркотическим анальгетикам, является морфин - алкалоид, содержащийся в млечном соке мака снотворного (*Papaver somniferum*).

Впервые в очищенном виде был выделен Сертюрнером в 1806 г.



Морфин



***НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ (НА, опиоидные
анальгетики)*** - группа лекарственных средств
естественного, полусинтетического и
синтетического происхождения, оказывающих
выраженное болеутоляющее действие, которое
сочетается с влиянием на эмоции и
возможностью вызывать состояние
лекарственной зависимости.

μ-OP





ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ опиатов и опиоидов



МЕХАНИЗМЫ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Анальгезия обусловлена стимуляцией ОР на разных уровнях ЦНС



① **Пресинаптические рецепторы первичных афферентов**
(угнетение высвобождения медиаторов – глутамата, субстанции P)

② **Постсинаптические рецепторы нейронов заднего рога СМ**

③ **Вентро-медиальные ядра таламуса**
(↓ активность нейронов первичного центра боли. Подавляется суммация подпороговых импульсов и ослабляется формирование болевого ощущения)



④

Активация антиноцицептивной системы среднего и продолговатого мозга (ЦСВ, ядра шва)

- ↑ нисходящего тормозного контроля активности нейронов задних рогов СМ
- угнетение восходящей РФ ствола мозга
- подавление реакции лимбической системы и гипоталамуса на афферентные импульсы

Нейрофармакологический профиль НА

Сенсомоторная зона Ассоциативная зона

**НАРКОТИЧЕСКИЕ
И
АНАЛЬГЕТИКИ**

**ЦСВ, ЯШ, неокортекс
и др.**

Слино-таламический тракт

**Лимбическая
система**

Гипоталамус

**Ретикулярная
формация**

Ретикуло-таламический тракт

**НАРКОТИЧЕСКИЕ
И
АНАЛЬГЕТИКИ**

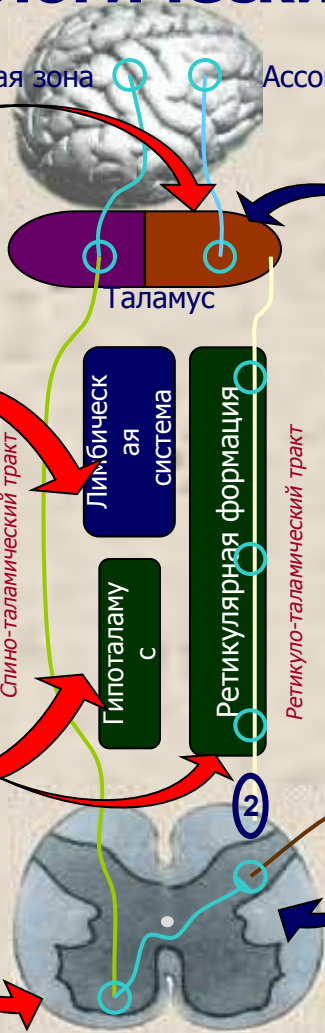
ПОВРЕЖДЕНИЕ

4

3

2

1



Фармакодинамика наркотических анальгетиков

- Угнетение дыхания возникает в результате снижения НА чувствительности инспираторных нейронов дыхательного центра к углекислоте.
- Подавление кашлевого рефлекса происходит в результате угнетения НА кашлевого центра продолговатого мозга.
- Седативный и снотворный эффект объясняется торможением НА ретикулярной формации ствола мозга.
- Брадикардия и артериальная гипотензия. Опиоиды повышают тонус ядра блуждающего нерва, расширяют периферические артерии и вены за счет высвобождения гистамина и снижения тонуса симпатической системы. Промедол в отличие от других препаратов обладает холинолитическими свойствами и не вызывает брадикардии.
- Обстипационный эффект (запоры) - тормозят моторную функцию ЖКТ, замедляют перистальтику и повышают тонус сфинктеров и тонус мускулатуры антральной части желудка, тонкого и толстого отделов кишечника .

Фармакодинамика наркотических анальгетиков

- Миоз (сужение зрачка) – возникает вследствие повышения тонуса ядра глазодвигательного нерва.
- Тошнота и рвота – результат активации триггерной зоны рвотного центра на дне IV желудочка.
- Возможное увеличение тонуса бронхов с развитием бронхоспазма.
- Снижение основного обмена, температуры тела,
- Изменения скорости выделения гипофизарных гормонов: выделение АДГ и пролактина увеличивается, что может вызвать уменьшение мочеотделения и гипергалакторею соответственно, а выделение ЛГ уменьшается (особенно при длительном применении).

ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ:

- перед операцией и в послеоперационном периоде;
- тяжелые травмы;
- неоперабельные злокачественные новообразования (*для облегчения душевных и физических страданий*);
- при болях ишемического (*инфаркт миокарда, стенокардия, эндартериит*) или спастического (*почечная, печеночная колика*) генеза;
- острый отек легких;
- кашель;
- диарея;
- премедикация.

Острое отравление морфином и опиатами



- *сужение зрачка (миоз) позволяет отличить отравление морфином от отравления снотворными*
- *дыхание типа Чейн-Стокса*
- *системное АД низкое*
- *перистальтика кишечника угнетена*

Меры помощи при остром отравлении морфином и опиатами

- введение **НАЛОКСОНА** - полного антагониста НА
- введение **АТРОПИНА** (*устранение вагусных эффектов*) и **СПАЗМОЛИТИКОВ** (*предотвращение разрыва мочевого пузыря и бронхоспазма*)
- целесообразно промывание желудка раствором KMnO_4 (*окисляет морфин и опиаты*), если интервал между началом оказания помощи и применением опиатов **(НЕЗАВИСИМО ОТ ПУТЕЙ ВВЕДЕНИЯ!, т.к. в результате рециркуляции морфин в больших количествах поступает в просвет ЖКТ)** менее 2 часов



АА и НПВС в клинической практике

- По некоторым оценкам, боли средней и малой интенсивности встречаются более чем у **40%** населения земного шара
#
- Ежедневно в мире около 30 млн. человек потребляют АА и НПВС для купирования или ослабления болей средней и малой интенсивности
#
- Только 100 тыс. пациентов получают АА и НПВС в аптеке по назначению врача, т.е. по выписанным рецептам, остальные - используют безрецептурные лекарственные формы

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ

АНАЛЬГЕТИКИ

(неопиоидные, «малые» анальгетики) — это лекарственные препараты различной химической структуры, обладающие противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием и не имеющие наркотического потенциала.



с преимущественно
анальгезирующим и
жаропонижающим действием =
АНАЛЬГЕТИКИ-АНТИПИРЕТИКИ

обладающие «триадой»
эффектов, ведущий из которых -
противовоспалительный =
НПВС

Классификация ненаркотических анальгетиков *(по химическому строению)*



КЛАССИФИКАЦИЯ НПВС *(по антициклооксигеназной активности)*



Виды действия НПВС на организм

```
graph TD; A[Виды действия НПВС на организм] --> B[Терапевтические (лечебные)]; A --> C[Нежелательные (побочные)]; A --> D[Терапевтические / нежелательные];
```

Терапевтические (лечебные)

- Противовоспалительное;
- Анальгезирующее;
- Жаропонижающее;
- Спазмолитическое.

Нежелательные (побочные)

- Ульцерогенное;
- Гепатотоксическое;
- Нефротоксическое.

Терапевтические / нежелательные

- Антиагрегантное;
- Токолитическое;
- Иммунодепрессивное.

Две формы циклооксигеназы (ЦОГ)

ЦОГ-1

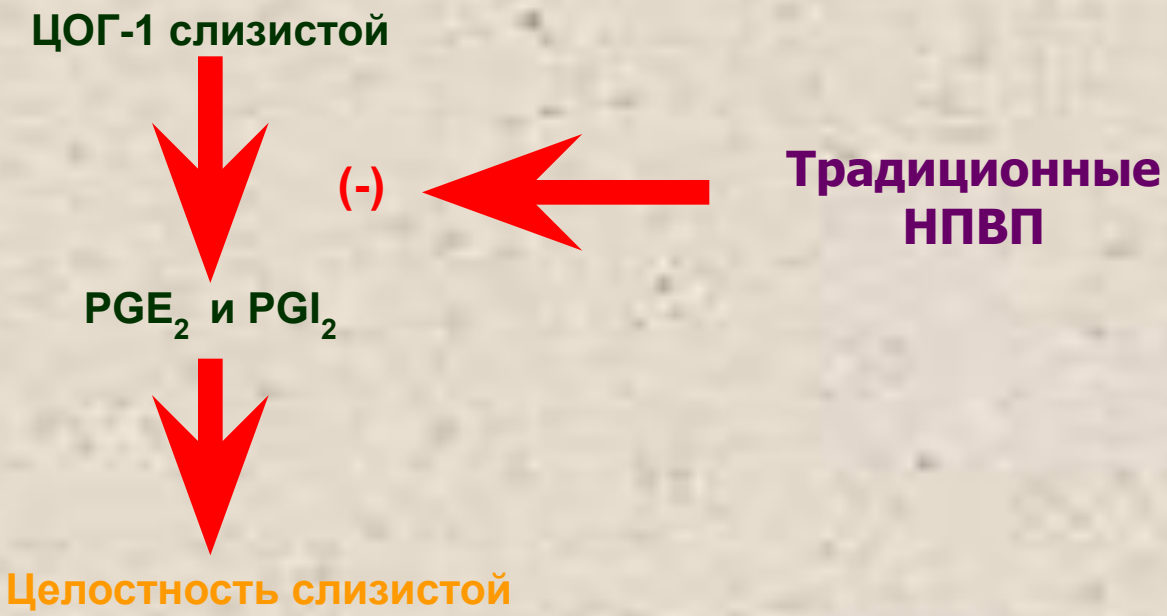
- Конституциональная
- Синтезирует простаноиды, регулирующие гомеостатические функции
- Особенно важна в:
 - Слизистой желудка
 - Почках
 - Тромбоцитах
 - Эндотелии

ЦОГ-2

- Индуцируемая(в большинстве тканей)
- Синтезирует простаноиды, опосредующие воспаление, боль и лихорадку
- Индуцируется цитокинами преимущественно в зонах воспаления







МЕХАНИЗМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

*Препараты в большей степени ограничивают развитие экссудативной и пролиферативной фаз воспаления
Противовоспалительный эффект связан с тем, что эти препараты:*

- угнетают образование из арахидоновой кислоты медиаторов боли, воспаления и лихорадки – простагландинов, в следствие снижения активности фермента циклооксигеназы 2-го типа (*в здоровых тканях практически отсутствует и экспрессируется только при воспалении*);
- угнетают синтез и высвобождение медиаторов воспаления (*серотонина, гистамина*) из тучных клеток;
- угнетают активность гиалуронидазы – фермента, расщепляющего гиалуроновую кислоту, являющуюся основным веществом соединительной ткани, тем самым ограничивают процесс экссудации;
- ингибируют синтез коллагена фибробластами грануляционной ткани, подавляют пролиферативную фазу воспаления.

МЕХАНИЗМ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

Анальгетический эффект НПВС возникает через 0,5 – 2 часа и является, в основном, следствием ведущего противовоспалительного действия.

Кроме периферического компонента болеутоляющего действия, у ННА имеется и центральный механизм, который связан с их влиянием на таламические центры, торможение которых приводит к ослаблению проведения импульсов к коре головного мозга, а также препятствуют повышению концентрации простагландинов в спинномозговой жидкости, что тормозит развитие вторичной гиперальгезии.

При этом они не влияют на опиатную систему мозга, не вызывают психическую и физическую зависимость.

МЕХАНИЗМ ЖАРОПОНИЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

Снижают температуру тела (*через 0,5 - 2 часа*), только если она повышена, т.е. при лихорадке, что связано с ингибированием синтеза простагландинов в центре терморегуляции в гипоталамусе.

Препараты значительно усиливают теплоотдачу вследствие расширения сосудов кожи, слизистых оболочек, повышения функции потовых желез.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НПВС

Противовоспалительная активность

диклофенак натрия > индометацин > бутадион > ибупрофен >
напроксен = мелоксикам =
целекоксиб = нимесулид > ацетилсалициловая кислота.

Анальгетическая активность



кеторолак > диклофенак натрия > анальгин > индометацин >
парацетамол > пироксикам > напроксен > ибупрофен > бутадион
= мелоксикам = целекоксиб

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НПВС

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НПВС

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Связаны с блокадой физиологической циклооксигеназы 1-типа (ЦОГ - 1) в тканях - повреждение слизистой оболочки ЖКТ (эрозии – 30%, «немые язвы» - (0.5-3%)) (ульцерогенное действие развивается при любом пути введения и связано с блокадой ЦОГ-1 и нарушением синтеза в слизистой ЖКТ трофических факторов – простагландинов); отеки; нефротоксичность, гепатотоксичность (1-4%); кожные сыпи.

Побочные эффекты НПВС

(и частота их встречаемости)

Желудочно-кишечные (1-4%)

Диспепсия,

Эрозии и язвы (чаще в желудке) ,

Поражение кишечника (возможная причина анемии),

Поражение печени (обычно умер. повышение печен. ф-тов)

Поражение пищевода

Почечные (наиболее часто их вызывает индометацин)

Нарушение клубочковой фильтрации

Повышение АД

Сосочковый некроз

Интерстициальный нефрит

Побочные эффекты НПВС

(и частота их встречаемости)

Неврологические

Головные боли (наиболее часто их вызывает индометацин)

Асептический менингит (ибупрофен, кетопрофен, флурбипрофен, напроксен)

Кожные

Зуд, кожная сыпь

Гематологические (наиболее часто их вызывает фенилбутазол, очень редко – индометацин)

Включая агранулоцитоз

Гиперчувствительность (наиболее частая причина – ацетилсалициловая кислота) БА, крапивница, пневмония

Другие

Ототоксичность (наиболее частая причина – ацетилсалициловая кислота)

Бесплодие у женщин

Стоматит, сиаладенит, кардит, васкулит, панкреатит (наиболее часто – фенилбутазон)

Сульфонамидная аллергия (целекоксиб, назначение противопоказано)

Бронхоспазм (ЦОГ-2 ингибиторы вызывают реже, чем «стандартные» НПВП)

„Шкала безопасности” НПВС

л с	Комментарии
Наиболее безопасные	
Целекоксиб	Сохраняют достаточную анальгетическую активность
Мелоксикам	
Нимесулид	
Относительно безопасные	
Диклофенак	Короткий период полувыведения (быстрое всасывание и быстрое выведение) Не подвергаются кумуляции при нарушении процессов метаболизма у пожилых пациентов
Ибупрофен	
Кетопрофен	
Напроксен	
Менее безопасные (ограничить применение)	
Индометацин	Высокий риск побочных эффектов и лекарственных взаимодействий. Применение ограничить купированием острого приступа подагры и лечением хронических болей в спине при спондилоартропатиях у лиц молодого возраста без факторов риска побочных эффектов
Пироксикам	Сильное угнетение ЦОГ-1 в сочетании с очень длительным периодом полувыведения – 32 ч.
Нежелательно применять	
Кеторолак	Особенно высокий риск тяжелых гастроэнтерологических побочных эффектов
Полностью исключить	
Фенилбутазол (бутадион)	Тяжелые побочные эффекты (задержка жидкости, агранулоцитоз и др.)

*Дороже здоровья –
только лечение*

Неизвестный фармаколог

Спасибо !

Дякую!



С уважением,
Виталий Мамчур
pharma@dsgma.dp.ua