

Тема лекции:
**«Ненаркотические анальгетические
средства»**

Нестероидные противовоспалительные и противоболевые средства

По механизму действия являются блокаторами фермента циклооксигеназы (ЦОГ), отвечающей за синтез провоспалительных простагландинов (ПГ). Эти препараты обладают противоболевой, противовоспалительной и жаропонижающей активностью (искл. – парацетамол, не проявляющий противовоспалительного действия).

Каскад арахидоновой кислоты



Формы циклооксигеназы

1. ЦОГ1 является структурным ферментом, постоянно присутствующем в эндоплазматическом ретикулуле клеток (за искл. эритроцитов). Она участвует в синтезе ПГ, регулирующие физиологические процессы в организме:

- ПГЕ₁ – гастропротективное действие,
- ПGI₂ (простациклин) – снижение агрегации тромбоцитов, расширение сосудов, повышение почечного кровотока, снижение реабсорбции ионов Na⁺,
- ПGF₂ – регуляция функции гладких мышц кишечника и матки,
- ТХА₂ (тромбоксан) – стимуляция агрегации тромбоцитов, сужение сосудов,
- ПGD₂ - снижение агрегации тромбоцитов, расширение сосудов, расслабление матки и мышц ЖКТ

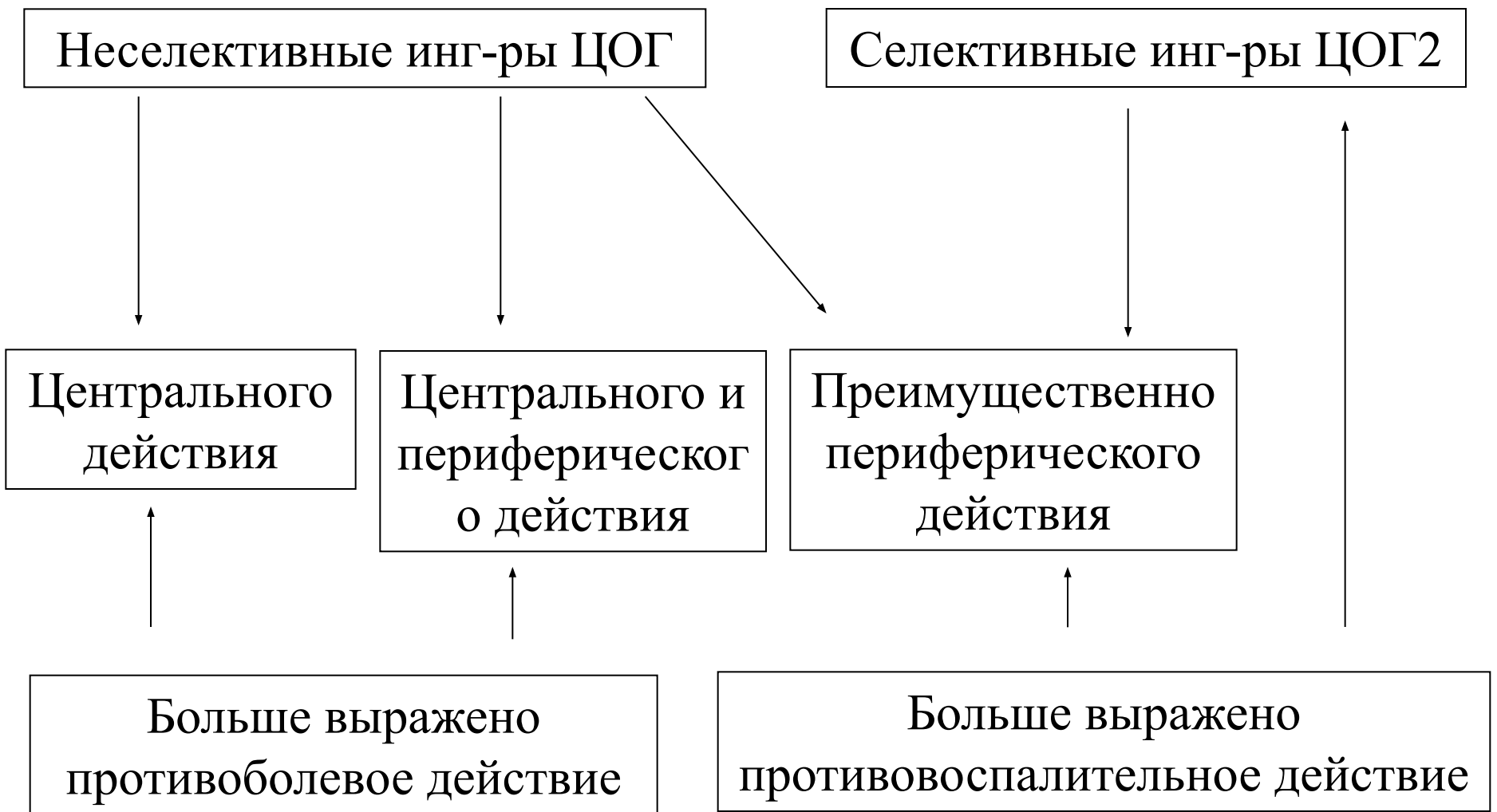
Формы циклооксигеназы

2. ЦОГ2 является структурным только в головном мозге, костях, почках, сосудах, репродуктивной системе у женщин (регулирует овуляцию). При воспалении активность ЦОГ2 возрастает в 10-80 раз, приводя к значительному повышению уровня ПГ, которые участвуют в развитии и прогрессировании острого и хронического воспаления:

ПГЕ₂ расширяет артериолы, увеличивая приток крови в зону воспаления, а ПГF_{2α} суживает вены и затрудняет отток крови

Капилляры в очаге воспаления расширяются, возрастает их проницаемость, развивается экссудация

Классификация ингибиторов ЦОГ

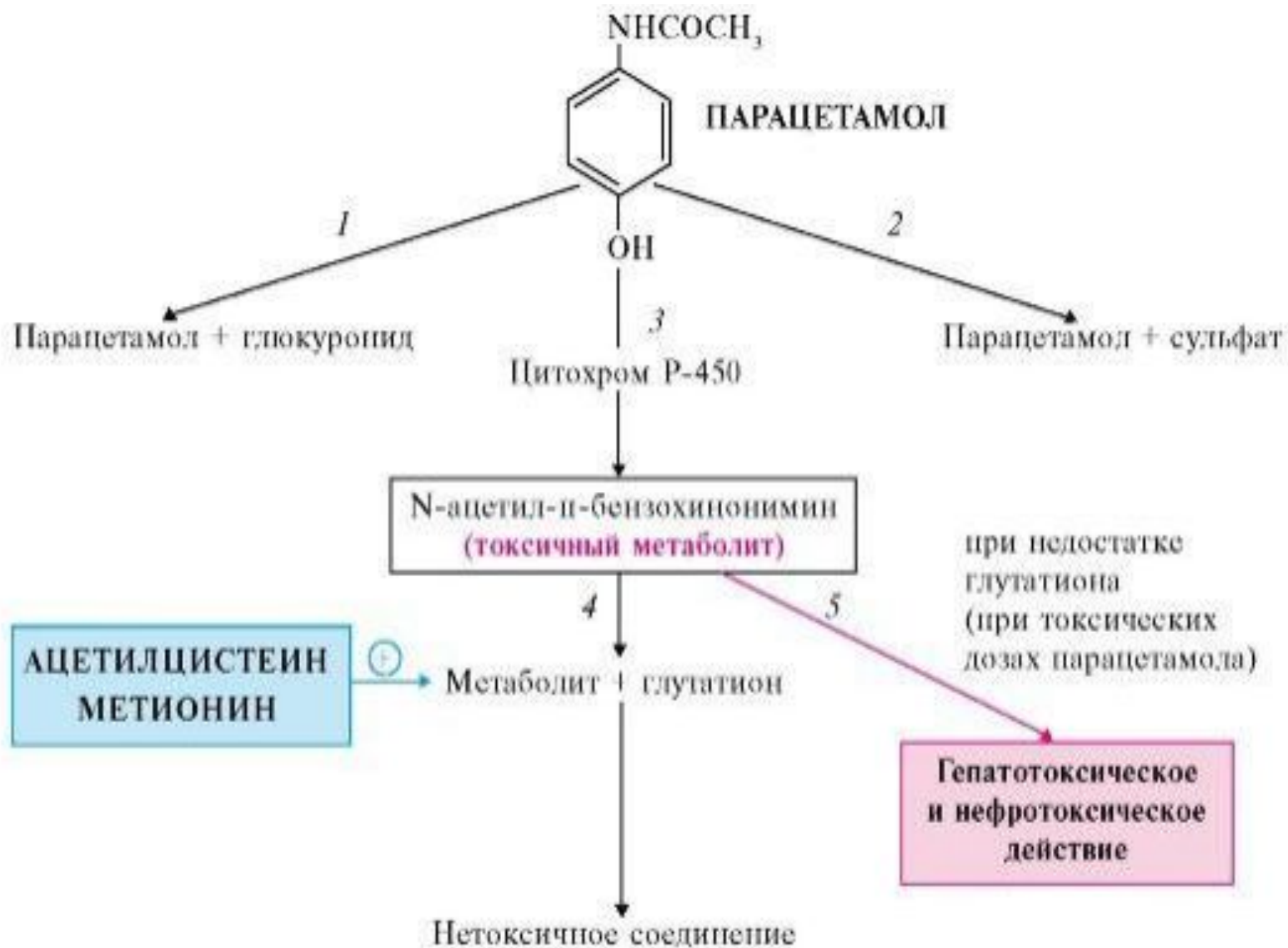


Препарат центрального действия

Парацетамол (Paracetamolum, табл. по 500 мг):

- Блокирует ЦОГ в только в ЦНС, поэтому проявляет только анальгетический и жаропонижающий эффекты. Не обладает противовоспалительной и антиагрегационной активностью, не вызывает поражения слизистой оболочки желудка.
- Малая терапевтическая широта: максимальные терапевтические дозы в 2-3 меньше токсических. При остром отравлении вызывает токсический гепатит и нефрит.
- Ведущий анальгетик-антипиретик в педиатрии, т.к. у детей младше 10-12 лет не образует токсичного метаболита N-метил-n-бензохинолина, вызывающего поражение печени и почек, и не вызывает синдром Рея (угрожающее жизни острое состояние, характеризующееся быстро развивающейся энцефалопатией и развитием жировой инфильтрацией печени).

Фармакокинетика парацетамола



Препарат центрального и периферического действия

Анальгин (*Metamizolum natrium*, табл. по 500 мг):

- Наиболее мощное обезболивающее и жаропонижающее НПВС, противовоспалительная активность выражена слабо.

- Кроме основного, дополнительными механизмами действия являются: снижение синтеза брадикинина в периферических тканях, угнетение проведения болевых импульсов в спинном мозге и повышение порога возбудимости на уровне таламуса; угнетение выделения биологически активных веществ из нейтрофилов.

- Может вызывать агранулоцитоз (повышенный риск у латиноамериканцев).

Препарат центрального и периферического действия

Кеторолак:

- По анальгетической и противовоспалительной активности схож с анальгином, но уступает ему по жаропонижающему действию.
- Может вызывать серьезные нарушения почек (гематурия, гломерулонефрит, острая почечная недостаточность), на фоне приема препарата высок риск появления желудочных кровотечений.

Препараты периферического действия

1. Противовоспалительный эффект выражен в большей степени, чем жаропонижающий и противоболевой.
2. Максимальный противовоспалительный эффект проявляется на 7-14 день приема.
3. Обладают высокой степенью связывания с плазменными белками.

Препараты периферического действия

Ацетилсалициловая кислота (Acidum acetylsalicylicum, табл. по 500, 150, 100, 75, 50 мг) – неселективный блокатор ЦОГ:

- Необратимо блокирует ЦОГ, оказывает противовоспалительное, противоболевое и жаропонижающее действие.
- В дозах 50-150 мг является практически селективным блокатором ЦОГ1: инактивация ЦОГ1 в тромбоцитах сохраняется на протяжении всего 7-10 дневного периода их жизни, из-за этого они не могут синтезировать тромбоксан, и, следовательно, снижается агрегация тромбоцитов. Однако при повышении дозы более 300 мг более выражено блокируется образование простаглицлина в клетках сосудов (за счет блокады ЦОГ2), который вызывает их расширение и препятствует агрегации тромбоцитов.
- Побочные эффекты: диспесии, желудочные и кишечные кровотечения, анемия, в детском возрасте – синдром Рея (редко)

Препараты периферического действия

Индометацин:

- В большей степени блокирует ЦОГ1, чем ЦОГ2, способствует угнетению миграции лейкоцитов в воспалительный очаг, стабилизирует мембраны гранулоцитов и макрофагов.

Диклофенак:

- Менее выражено в сравнении с индометацином блокирует ЦОГ1; накапливается в очаге воспаления;

- Снижает концентрацию свободных радикалов за счет угнетения выделения и обратного захвата жирных кислот.

Ибупрофен (Ibuprophenum, табл. по 200 мг) :

- В большей степени блокирует ЦОГ-2, чем ЦОГ1;

- Обладает выраженной противоболевой активностью.

Препараты периферического действия

Селективные блокаторы ЦОГ2

- Разработаны с целью снизить выраженность характерного побочного эффекта неселективных блокаторов ЦОГ – ульцерогенного действия (гастротоксичности), обусловленного блокадой ЦОГ1.
- Преимущественно блокируют ЦОГ2, но при повышении доз выше терапевтических угнетают ЦОГ1.
- Являются более безопасными среди НПВС.
- Препараты: мелоксикам, этодолак, набуметон, нимесулид.

Высокоселективные блокаторы ЦОГ2

- Специфически блокируют ЦОГ2.
- Препараты: целекоксиб (характерна перекрестная аллергия с сульфаниламидами), вальдекоксиб.

Основные показания

Препараты центрального и периферического действия:

- Болевой синдром разной этиологии слабой и средней интенсивности;
- Лихорадка воспалительного генеза.

Препараты периферического действия:

- Ревматические болезни;
- Болевой синдром;
- Воспалительные и посттравматические заболевания опорно-двигательного аппарата.

Основные противопоказания

- Эрозивно-язвенные заболевания ЖКТ;
- печеночная и почечная недостаточность;
- заболевания крови;
- застойная сердечная недостаточность;
- III триместр беременности.