

ТЕМА ЛЕКЦИИ:

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ. НПВС.

Романов Борис Константинович,
доктор медицинских наук,
профессор кафедры фармакологии

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

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.

Классификация современных ненаркотических анальгетиков:

I. АНАЛЬГЕТИКИ-АНТИПИРЕТИКИ

(токсичные препараты, плохо проникают в воспаленные ткани и полость суставов, оказывают центральные эффекты - анальгетический и жаропонижающий - для непродолжительного использования)

Парааминофенолы:

+ парацетамол = Ацетаминофен - ингибитор ЦОГ-3 (?), ингибитор свободнорадикальной экспрессии ЦОГ-2 в ЦНС (?).

(Калпол, Панадол, Эффералган) – гепатотоксичный

Пиразолоны:

+ Метамизол (Анальгин) - гематотоксичный

Производные антраниловой кислоты:

Мефенамовая (мефенаминовая) кислота

Производные гетероарилуксусной кислоты:

Кеторолак – самый сильный (в инъекциях)

Примечание: **+** - безрецептурные препараты

II. НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА (НПВС)

(проникают в очаг воспаления, оказывают центральные эффекты - анальгетический + жаропонижающий и периферические (в тканях) - противовоспалительный - можно длительно)

1. Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2

(риск осложнений > 30%)

Салицилаты (арил-карбоновые кислоты):

+ ацетилсалициловая кислота (Аспирин) - ЦОГ-1 (D_{min})

+ ацетилсалицилат лизина (Ацелизин, Ласпал)

Дифлунизал (Долобид)

Пиразолидины:

+ Фенилбутазон (Бутадион), Клофезон

Производные индолуксусной кислоты:

+ Индометацин (Метиндол), Сулиндак, Этодолак

Производные фенилуксусной (арилуксусной) кислоты:

+ Диклофенак (Вольтарен), Ацеклофенак (Аэртал)

Оксикамы (производные эноликовых кислот):

+ тироксикам, Теноксикам

Производные пропионовой (арилпропионовой) кислоты:

+ ибупрофен (Нурофен); **Напроксен** – («Евростандарт» у детей);

+ кетопрофен (Кетонал, Фастум), Декскетопрофен.

2. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (осложнения в 12-15 %)

Оксикамы :

Мелоксикам - эффект через 8-12 часов.

Коксибы :

Целекоксиб (Целебрекс), **Рофекоксиб** - кардиотоксичны

3. Преимущественные ингибиторы ЦОГ-2 (осложнения 5-8 %)

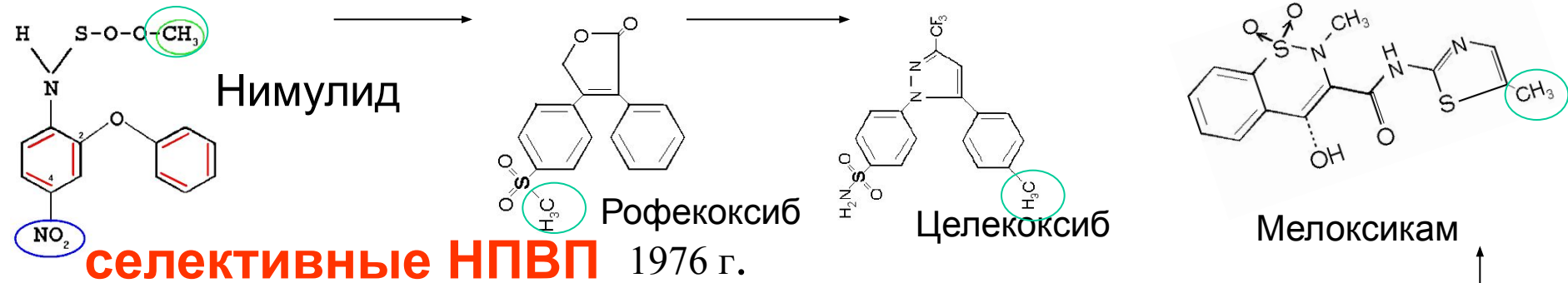
Производные сульфонанилида:

+ нимесулид (Нимулид) + ингибитор экспрессии ЦОГ-2

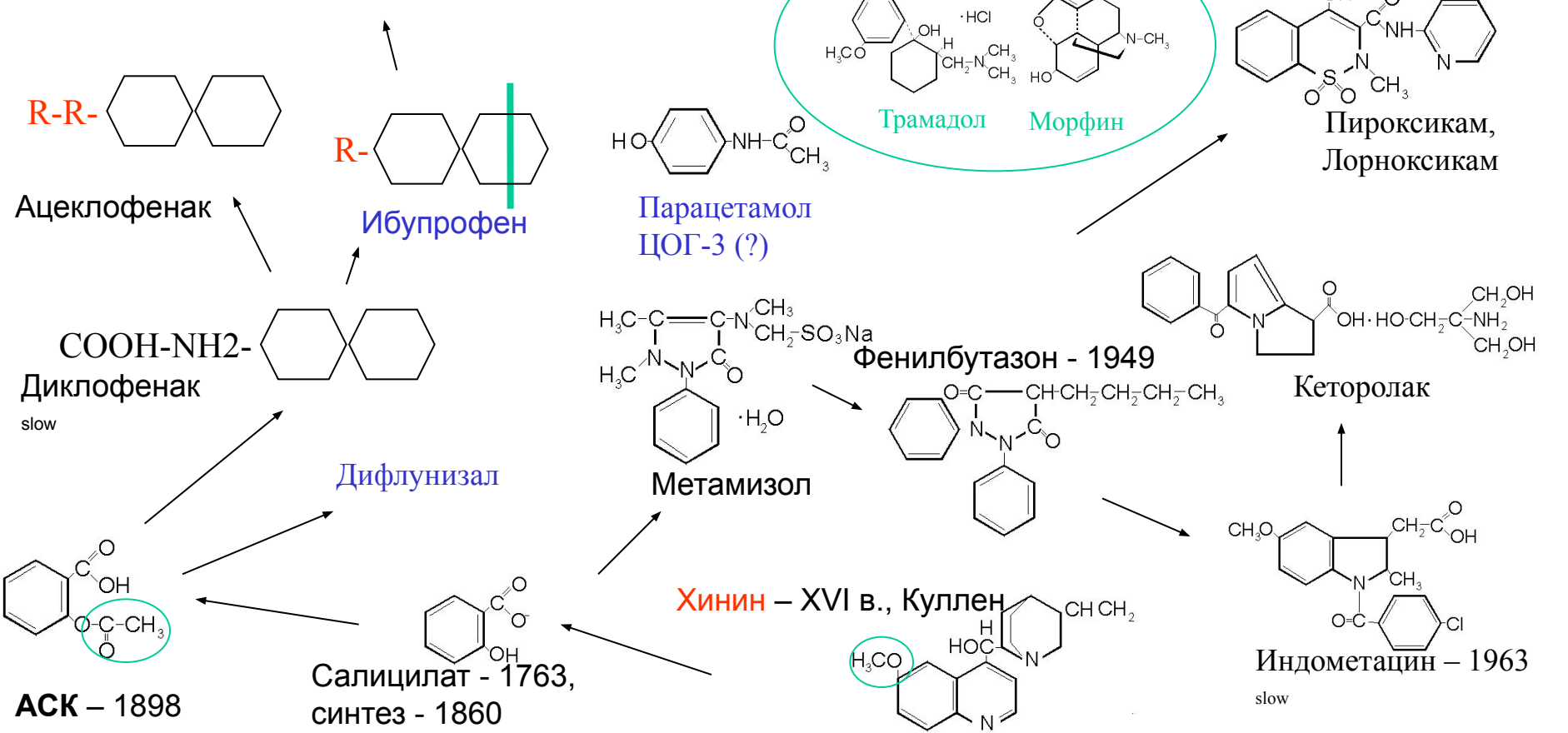
III. ПРЕПАРАТЫ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП

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



неселективные НПВП



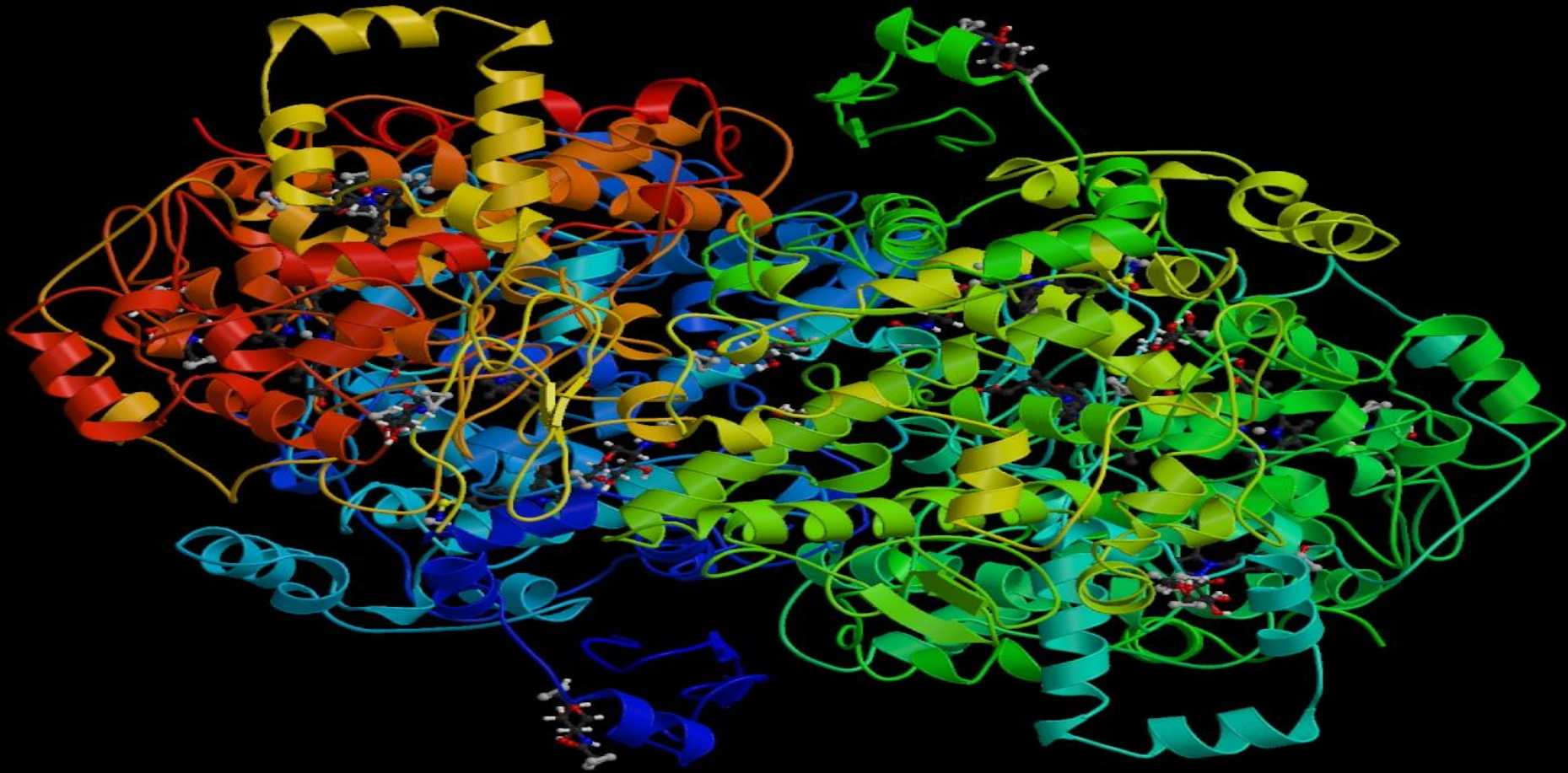
ФАРМАКОДИНАМИКА А-А и НПВС

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

Циклооксигеназа



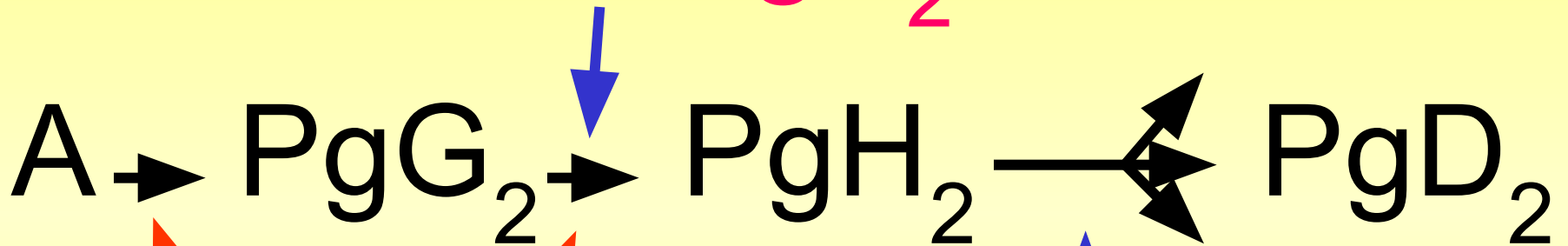
Получено из: Protein Database-Rutgers

11 Nov-1999 *Exp. Method: X-ray Diffraction Resolution: 3.00 Å*

ФАРМАКОДИНАМИКА НПВС

ПЕРОКСИДАЗА
(КФ 1.11.17)

$\text{P}g\text{E}_2$



НПВП

ЭНДОПЕРОКСИД-
ПРОСТАГЛАНДИН-
СИНТЕТАЗА (КФ
1.14.99.1)

5000 ЕД = \$212

$\text{P}g\text{F}_2$

ПРОСТАГЛАНДИН-
ИЗОМЕРАЗА
(КФ 5.3.99.3)

1000 ЕД - \$191

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

ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ НПВС

D

Эффекты

Интоксикация

Осложнения

Кома

Коллапс. Дыхательная, почечная, печеночная недостаточность

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

Противовоспалительный

Урикозурический

Аналгезия

Нормотермия

Антитромбоцитарный

Кристаллурия, нефроз, повышение АД


Ульцерогенный эффект

Нарушения гемостаза, геморрагии

Гиперчувствительность (энзимопатии)

Аллергические реакции

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НПВС (1-6)

1. 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

2. 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

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НПВС

3. Противовоспалительный эффект - ↓ синтеза PGE_2 , $\text{F}_{2\alpha}$

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

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 необратимо (на весь срок жизни тромбоцита - 7-10 дней) угнетает синтез TrA_2 (проагреганта) в тромбоцитах.

Синтез PrI_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).

ФАРМАКОКИНЕТИКА НПВС

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 НПВС

- Для анальгезирующего и жаропонижающего действия - при простудных заболеваниях, головной, зубной, мышечных и суставных болях, дисменорее.
- Необходимо предупредить больного о том, что НПВС оказывают только симптоматическое действие, и при сохранении боли и лихорадки более чем на 5-7 дней, при ухудшении общего самочувствия они должны обратиться к врачу.

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.).

ВРЕМЯ ПРИЕМА НПВС

- **При длительном (недели, месяцы) курсовом приеме внутрь (при ревматических болезнях) - принимать сразу после еды**
- **При нерегулярном приеме (как анальгетики, жаропонижающие) - принимать за 30 минут до еды или через 2 часа после еды, запивая 1/2 - 1 стаканом воды**
- **После приема внутрь - не ложиться в течение 15 минут (профилактика раздражения пищевода)**

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Раздражение слизистой ЖКТ** особенно АСК, Индометацин и Пироксикам - эрозии у 20%

Улучшение переносимости:

1. **Прием селективных ингибиторов ЦОГ-2**
Мелоксикам, Нимесулид, Целекоксиб
2. **Прием синтетического аналога ПгЕ₁** (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

- **Анемия**
особенно Индометацин, Метамизол, реже АСК -
лейкопения, агранулоцитоз
- **Аллергия, Бронхоспазм - блокада синтеза**
 PGE_1 (сокращение бронхов),
активация синтеза лейкотриенов (отек бронхов)
особенно - АСК
- **Токсическое действие на печень**
особенно - Парацетамол (более 140 мг/кг), первые
сутки - человек не чувствует себя больным, смерть -
на 5 сутки

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Токсическое действие на почки**

- 1. Блокада синтеза PGE_2 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

- **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 Пентагин 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