

**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 %)**

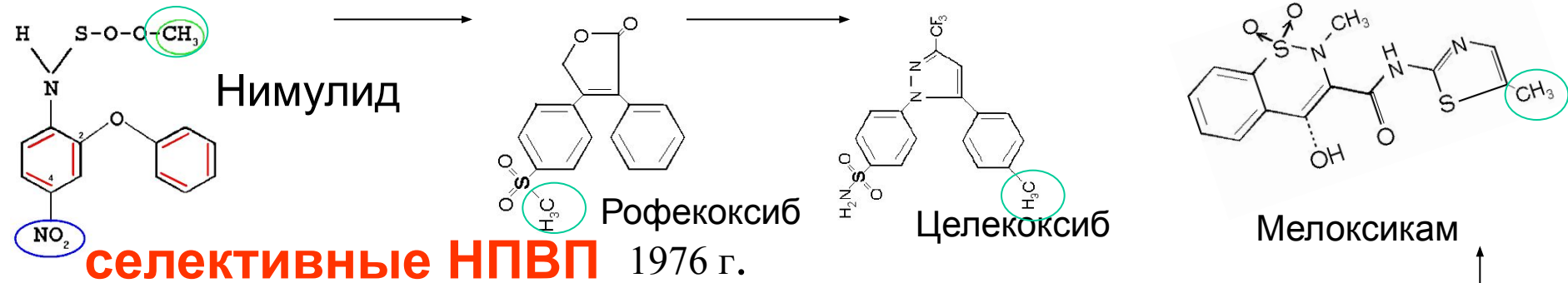
### Производные сульфонанилида:

**+** нимесулид (Нимулид) + ингибитор экспрессии ЦОГ-2

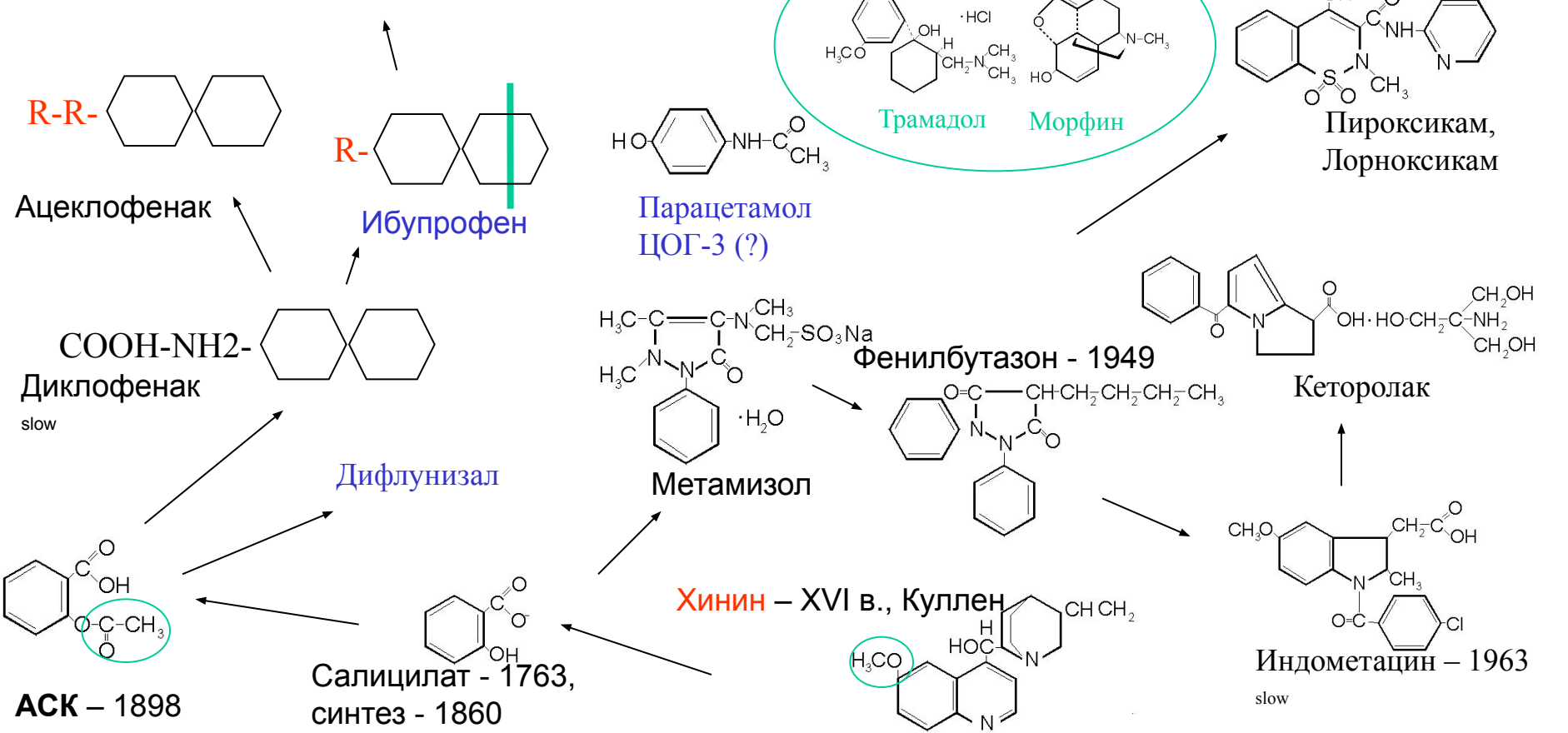
## **III. ПРЕПАРАТЫ РАЗЛИЧНЫХ ГРУПП**

Тизанидин, Клонидин:  $\alpha$ -2-АМ, тормозят выброс возбужд. АМК.  
Габапентин, Баклофен - агонисты ГАМКв - рецепторов.  
Глюкозамина сульфат и Хондроитина сульфат.

# Селективные и преимущественные ингибиторы ЦОГ-2



## неселективные НПВП



# ФАРМАКОДИНАМИКА А-А и НПВС

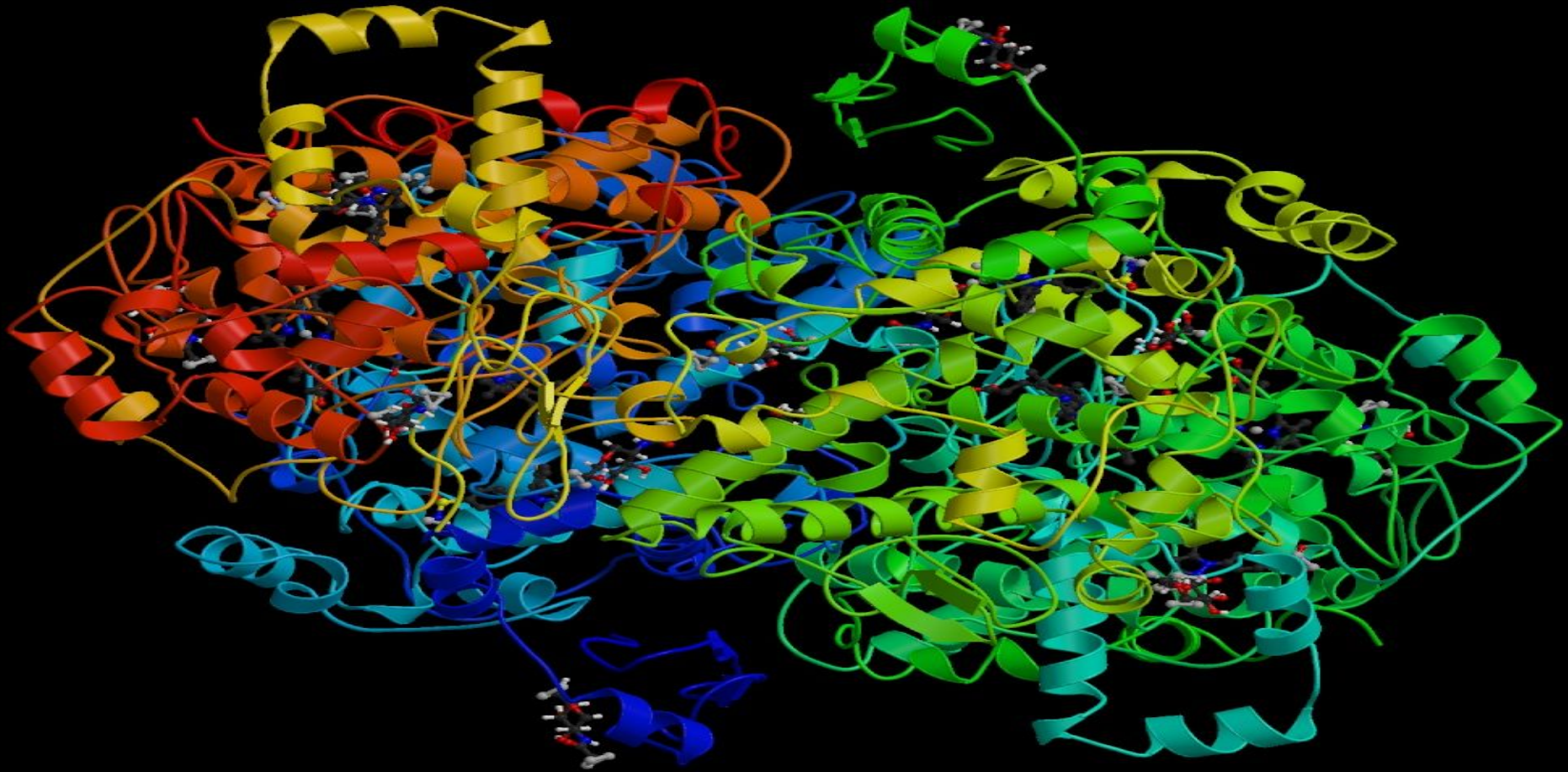
Механизм действия предложен в 1971 г. английский фармаколог J.R. Vane (Джон Роберт Вэйн).

## ИНГИБИРОВАНИЕ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ

(ЦОГ, СОХ, эндопероксид-простагландин-синтетаза) -  
ацилирование N-концевой группы серина 514



# Циклооксигеназа



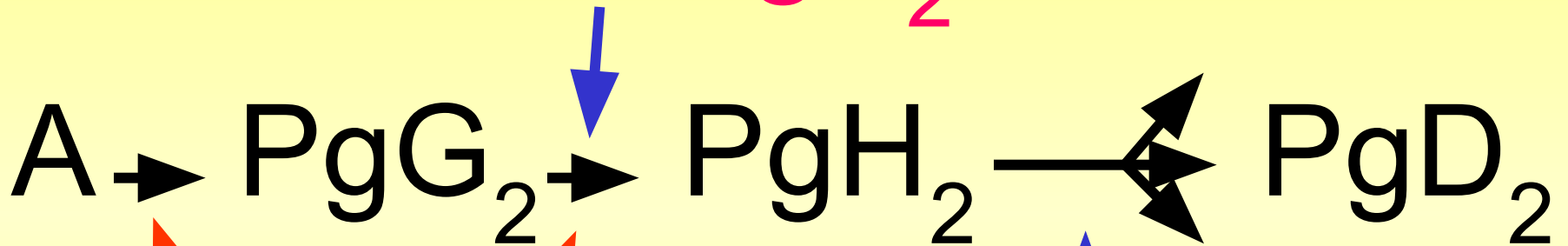
Получено из: [Protein Database-Rutgers](http://www.rcsb.org/pdb)

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 <sub>2</sub>	EP <sub>1</sub>	Сокращение мышц бронхов и ЖКТ
	EP <sub>2</sub>	<b>Расслабление артериол</b> , 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>

# 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  $\text{PGE}_2$  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

2. Жаропонижающий эффект - снижение синтеза

$\text{PGE}_1$  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  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{F}_{2\alpha}$

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  $\text{TrA}_2$  (проагреганта) в тромбоцитах.

Синтез  $\text{PrI}_2$  (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 $\text{PGE}_1$ (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**  
**ПгЕ<sub>1</sub>** (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 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

- **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 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**