ОСЛАБИТЬ БОЛЬ ЕСТЬ ТРУД БОЖЕСТВЕННЫЙ

Гиппократ

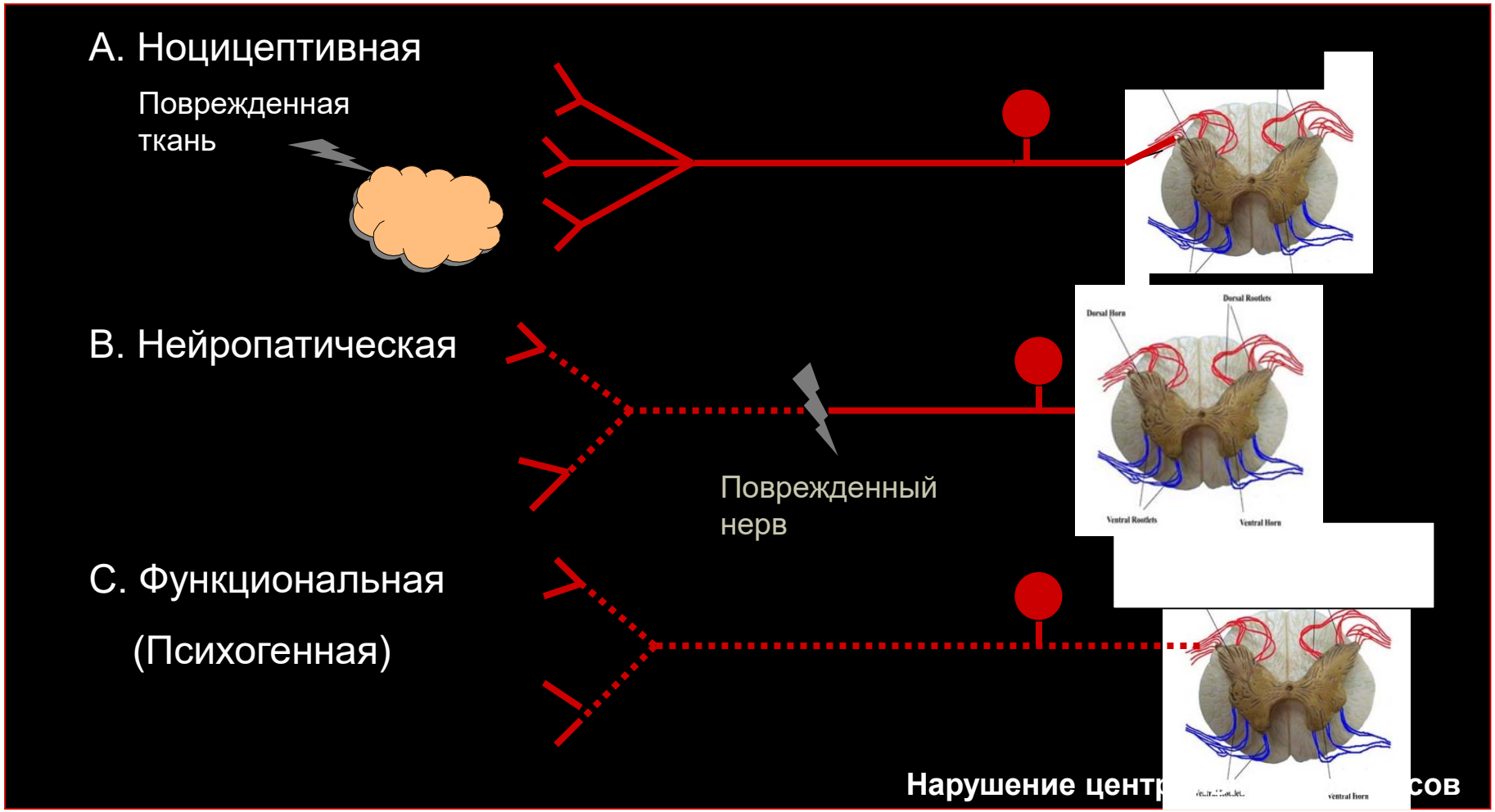
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНАЛЬГЕТИКОВ

БАЧИНСКИЙ Н.Г.

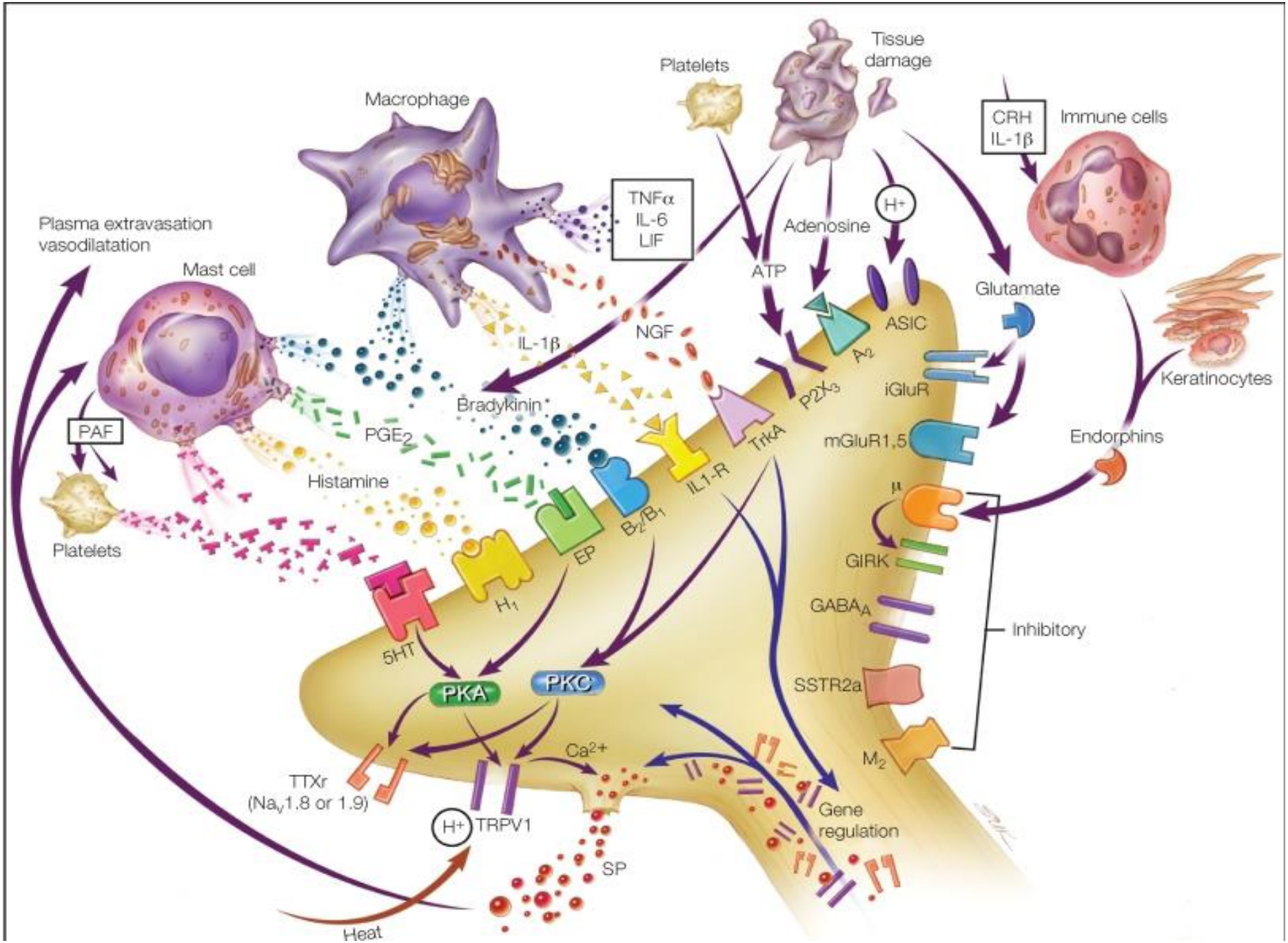
Д.М.Н. ПРОФЕССОР

АКТУАЛЬНОСТЬ

Боль самая частая и персистирующая жалоба, которая оценивается как универсальный симптом который заставляет больного обращаться к врачу
Патогенетически боль подразделяется на ноцицептивную, нейропатическую, психогенную, смешанную и требуют различного подхода



Нарушение центр сов


Tissue damage
Platelets
Macrophage
CRH
IL-1β
Immune cells
TNFα
IL-6
LIF
H+
Adenosine
Plasma extravasation
vasodilatation
Mast cell
ATP
Glutamate
ASIC
A2
NGF
IL-1β
iGluR
Keratinocytes
P2X3
Bradykinin
PAF
PGE2
TrkA
mGluR1,5
Endorphins
Histamine
IL1-R
μ
B2/B1
Platelets
EP
GIRK
H1
GABAA
Inhibitory
5HT
PKA
PKC
SSTR2a
Ca2+
M2
TTXr
(Nav1.8 or 1.9)
H+
TRPV1
Gene
regulation
SP
Heat

АНАЛЬГЕТИКИ

А. собственно анальгетики:

- **Наркотические анальгетики;**
- **Ненаркотические анальгетики центрального действия;**
- **Анальгетки смешанного действия**
- **Анальгетки периферического действия.**

В. Коанальгетики – вещества потенцирующие действие анальгетиков или некоторым анальгезирующим эффектом:

Трициклические антидепрессанты; нейролептики; миорелаксанты; противоэпилептические; кальцитонин; блокаторы кальциевых каналов etc.

С. Параанальгетики – препараты с неспецифическим анальгетическим действием:

глюкокортикоиды ; нитраты; антациды; триптаны; ацетазоламид и др.

СОБСТВЕННО АНАЛЬГЕТИКИ

I. Препараты преймущественно центрального действия

A. **Наркотические : морфин, тримеперидин, меперидин, фентанил, суфентанил, альфентанил, ремифентанил, метадон, декстроморамид, пропроксифен, буторфанол, бупренорфин, пентазоцин, пиритрамин и др.**

B. **Ненаркотические анальгетики**

-Производные парааминофенола : парацетамол, фенацетин и комбинированные препараты (цитрамон, солпадеин, колдрекс, саридон, панадол и др.)

-Препараты из разных групп : клонидин, амитриптилин, имипрамин, кетамин, карбамазепин, вальпроат натрия, баклофен, дифенгидрамин и др.

C. **Смешанного действия : трамадол, тапентадол**

АНАЛЬГЕТИКИ ПРЕЙМУЩЕСТВЕННО ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ:

A. Салицилаты :

- ацетилсалициловая кислота, салициламид, метилсалицилат.

B. Пиразолоны :

- метамизол и комбинированные препараты (баралгин, спазмалгон, пленалгин и др.), фенилбутазон и др.

C. Акрилаты: кеторолак

D. Разных групп: кетопрофен, декскетопрофен

E. НПВС:

1. **неселективные: диклофенак, ибупрофен, индометацин, диклофенак, нифлумовая кислота, пироксикам и др.**
2. ***селективные:*** **нимесулид, целекоксиб и др.**

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТКИ

Классификация по сродству к рецепторам:

А. Сильные агонисты (μ şi к):

-морфин, гидроморфон, оксиморфон, метадон, декстроморамид, пиритрамин, фентанил, суфентанил, альфентанил;

Б. Умеренные и слабые агонисты (μ и к):

-тримеперидин, кодеин, оксикодон, петидин, декстропропоксифен, тилидин;

В. Частичные агонисты (μ) и агонисты-антагонисты (к):

- бупренорфин;

Г. Частичные агонисты (к) и антагонисты (μ):

- буторфанол, пентазоцин, налбуфин, налорфин;

Д. антагонисты: налоксон, налтрексон, налмефен, дипренорфин

КЛАССИФИКАЦИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ ПО АКТИВНОСТИ

А. Парентерально:

1) слабые 30-100 mg - тримеперидин, трамадол, кодеин, тилидин, пентазоцин

2) активные 5-10 mg - морфин, метадон, пиритрамид, декстроморамид, налбуфин

3) очень активные 0,01-4 mg - фентанил, суфентанил, лофентанил, альфентанил, буторфанол, бупренорфин, леворфанол

В. Перорально :

1) слабые 180-300 mg - тримеперидин, кодеин, пентазоцин

2) активные 50-100 mg - морфин, трамадол,тилидин

3) очень активные 5-20 mg - метадон, бупренорфин, буторфанол

КЛАССИФИКАЦИЯ АНАЛЬГЕТИКОВ ПО ДЛИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ

А. Парентерально

1) **короткого** **(20-45 мин) - фентанил, алфентанил, суфентанил**

2) **среднего (3-5 ч) - морфин, трамадол, метадон, пентазоцин, тримеперидин, буторфанол,**

3) **длительного (6-8 ч) - бупренорфин**

В. Перорально

1) **короткого (3-4 ч) - трамадол, тримеперидин,пентазоцин,**

2) **среднего (4-6 оч) - морфин, метадон, пиритрамин, декстроморамид,**

3) **длительного (6-8 ч) - бупренорфин, морфин ретард**

ФАРМАКОДИНАМИКА НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Три вида эффектов:

A. Клинически полезные :

– анальгезия; анксиолитический эффект;

B. Взависимости от клинической ситуации:

- тошнота рвота, седация, эйфория, противокашлевой эффект, угнетение дыхания, запор, задержка мочи etc.

C. Побочные эффекты:

- дисфория, бронхоспазм, толерантность, лекарственная зависимость (психическая, физическая), повышение внутричерепного давления, снижение АД (при гиповолемии), спазм сфинктера Одди.

ОПИОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Мю (μ1, μ2, μ3): мет-энкефалины и бета-эндорфины.

- **μ1 -** супраспинальная (изменение эмоциональной оценки) и спинальная аналгезия, усиление выброса пролактина,

μ2 - угнетение дыхательного центра, снижение перистальтики желудочно-кишечного тракта, пищевой, седативный эффект, миоз, эйфория, фармакозависимость (физическая),

- **μ3 -** иммунодепрессия,
- гипералгезия (μ1, μ2)

Карра (κ1, κ2, κ3,): лей-энкефалины

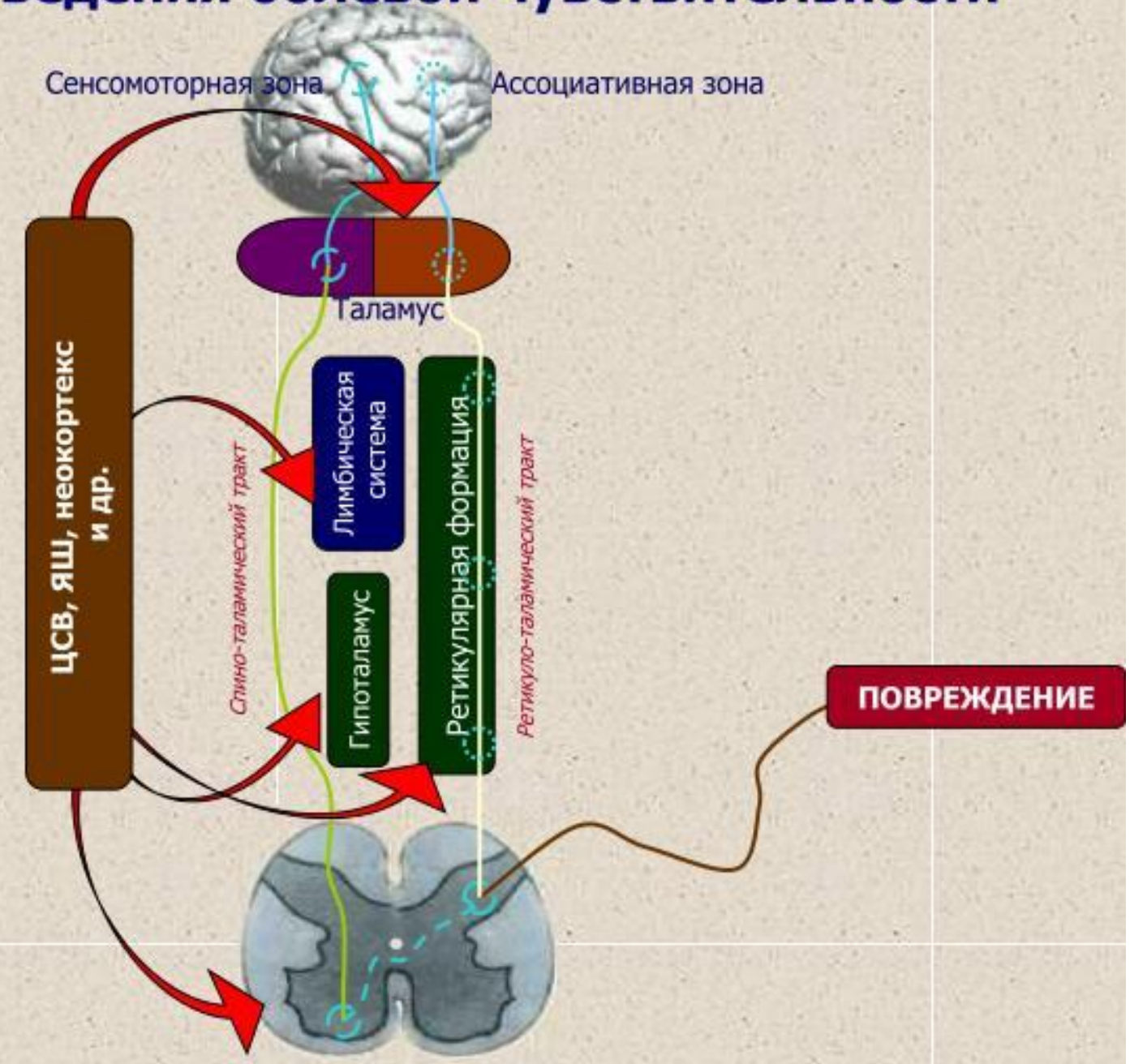
Супраспинальная и спинальная аналгезия, миоз, седация, диурез, дисфория, психотомиметические эффекты.

Дельта (δ1, δ2,): рецепторы динорфина.

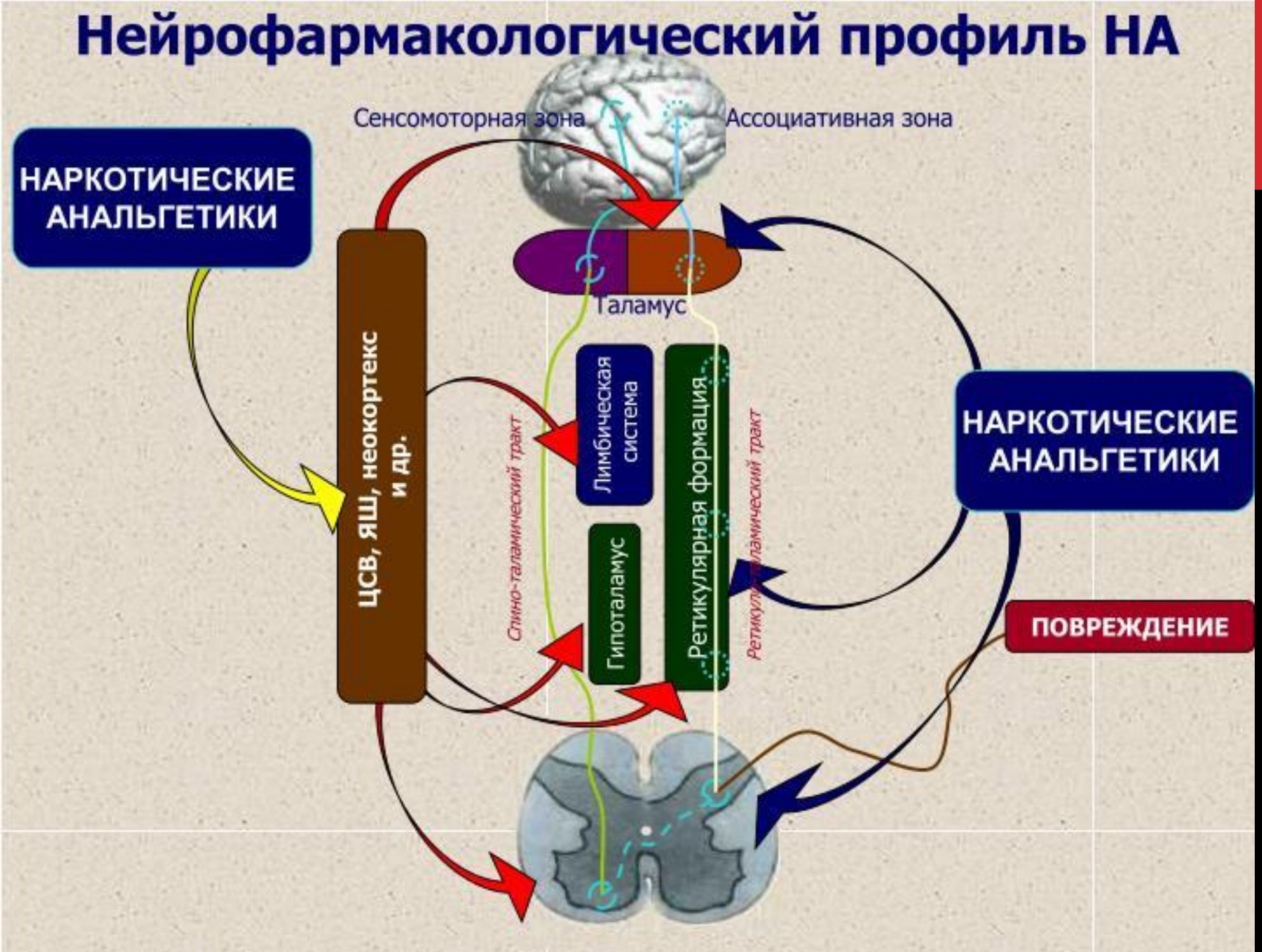
супраспинальная и спинальная анальгезия, поведение, основанное на вознаграждении, гипотония, мидриаз, дисфория, психотомиметические эффекты

Опиоидоподобные рецепторы (сиротские рецепторы) - ε, λ, τ, ζ

Пути проведения болевой чувствительности



Нейрофармакологический профиль НА



ДЕЙСТВИЕ НА ПСИХИЧЕСКУЮ СФЕРУ.

Психотропные свойства препарата являются основной причиной развития зависимости и включения морфина и его аналогов в группу опиоидных анальгетиков. Выделяют 3 фазы, которые последовательно изменяются в зависимости от действия этих веществ на ЦНС:

1. **морфиновая эйфория; у ненаркоманов он менее выражен и имеет меньшую продолжительность;**
2. **Морфиновый сон: у ненаркоманов он более выражен.**
3. **морфиновая абстиненция: может не проявляться или даже отсутствовать у ненаркоманов и носит серьезный характер у наркоманов; проявляется обострением ощущения боли, восстановлением ощущения страха и тревоги, отрицательных эмоций, появлением нежелательных вегетативных отклонений (нарушение сердечного ритма, частые — тахикардия, тошнота и др.); эти отклонения могут быть опасны**

ЭФФЕКТЫ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Эйфория развивается при использовании морфина и других наркотических анальгетиков. Это чувство эмоциональной удовлетворенности, устранение страха, тревоги. Впрочем, у некоторых пациентов после введения морфина возможно развитие дисфории в виде страха, возбуждения, дискомфорта.

Седативно-снотворное действие довольно типично для наркотических анальгетиков, в частности для морфина. Оно проявляется сонливостью, снижением двигательной активности, ослаблением концентрации внимания, безразличием. Выполнение мыслительных задач затрудняется. При увеличении дозы наступает глубокий сон.

Угнетение центра терморегуляции – снижение повышенной и нормальной температуры

ЭФФЕКТЫ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Влияние на дыхание - угнетение дыхательного центра и со снижением чувствительности его нейронов к повышению концентрации углекислоты В терапевтических дозах возможно снижение частоты дыхания и ее углубление, которое затем становится частым и даже аритмичным (Чейн-Стокс и др.)

Влияние на кашлевой центр - угнетают кашлевой рефлекс. Однако подавление кашля может способствовать накоплению бронхиального секрета и приводить к развитию или усугублению бронхиальной обструкции.

Влияние на рвотный центр - связано с воздействием наркотических анальгетиков на хеморецепторную триггерную зону дна IV желудочка головного мозга. В связи с этим при введении морфина и его аналогов возможны тошнота и рвота. Впрочем, при наращивании дозы эти препараты, наоборот, могут угнетать рвотный центр.

ЭФФЕКТЫ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Влияние на глаз - в виде сужения зрачка (миоз). связан с влиянием наркотических анальгетиков на ядра III пары черепных нервов. Толерантность к миозу практически не развивается. При интоксикации морфином зрачки резко сужаются, становятся точечными и не реагируют на свет.

Центр блуждающего нерва - стимулирующее влияние на ядра с повышением парасимпатических эффектов нв периферии – бронхоспазм, брадикардия и др.

На ССС – расширение сосудов из-за высвобождения гистамина и снижении АД

Влияние на скелетную мускулатуру - наркотические анальгетики повышают (фентанил) рефлекторную возбудимость моторных нейронов спинного мозга, чтоп риводит к повышению тонуса скелетной мускулатуры, ригидности дыхательных мышц может ухудшить дыхательную функцию.

ЭФФЕКТЫ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

ЖКТ - повышают тонус гладкой мускулатуры,спазм гсфинктеров, замедляется перистальтика и продвижение содержимого кишечника, повышается реабсорбция воды, нарастает плотность каловых масс – запор. Спазм сфинктера Одди вызывает резкое повышение давления в желчном пузыре. Нарушение оттока желчи и панкреатического секрета приводит к повышению уровня амилазы и липазы в плазме крови.

Мочевыводящие пути - повышается тонус мочевых путей и детрузора и спазм сфинктера - задержке мочи (нежелательно при гиперплазии предстательной железы, мочекаменной болезни). В связи с усилением образования антидиуретического гормона и уменьшением почечного кровотока наркотические анальгетики могут снижать диурез.

Миометрий - увеличивать продолжительность родов, что связано как с центральным действием, так и с влиянием препаратов на гладкую мускулатуру матки.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ОПИОИДОВ

Болевой синдром средней об большой интенсивности (переломах костей, ожогах, послеоперационный период и др.) – любые анальгетики, при катастрофах предпочтение морфиру;

Острый инфаркт миокарда (фентанил и др.);

для *паллиативной (симптоматической) терапии* у неоперабельных больных со злокачественными опухолями;

для премедикации и потенцирования эффекта средств для наркоза (фентанил и др.);

для эпидуральной аннальгезии;

для обезболивания родов (тримеперидин);

Средства для внутривенного наркоза;

Нейролептанальгезия

Приступах желчнокаменной и почечнокаменной болезни (колики) (тримеперидин, омнопон);

отека легких (снижение гипервентиляции, расширение вен и артерий),

кашель (коклюше, непродуктивном кашле) – кодеин, декстроморамид;

для купирования диареи любого происхождения (лоперамид).

ФАРМАКОКИНЕТИКИ ОПИОДОВ

Пути введения:
традиционными пути введения (внутренний, п/к, в/м,)
формы ретард (морфилонг и др.),
ректальные свечи (с морфином и гидроморфоном),
трансдермальные пластыри (фентанил, бупренорфин и др.),интраназальный аэрозоль (буторфанол),
программируемые инфузионные системы,
эпидуральное и интратекальное введение опиоидных анальгетиков, особенно у больных с хронической болью.
Биодоступность при пероральном приеме снижается из-за интенсивного эффекта первого прохождения через печень, который зависит от состояния функции ферментов печени.
низкая (15-50%, с широкой индивидуальной вариабельностью) вследствие интенсивного эффекта первого прохождения через печень (морфин, гидроморфон, оксиморфон, петидин, пентазоцин, бупренорфин, буторфанол);
средняя (50-60%) (без больших индивидуальных вариаций) из-за незнаяительного первого печеночного пассажа, поскольку они не могут быть конъюгированы с глюкуроном только после деалкилирования (кодеин, гидрокодон, оксикодон, пиритрамид, фентанил);
Высокая -более 60% в случае медленно биотрансформируемых соединений (метадон, левометадил 70-95%)

ФАРМАКОКИНЕТИКИ ОПИОДОВ

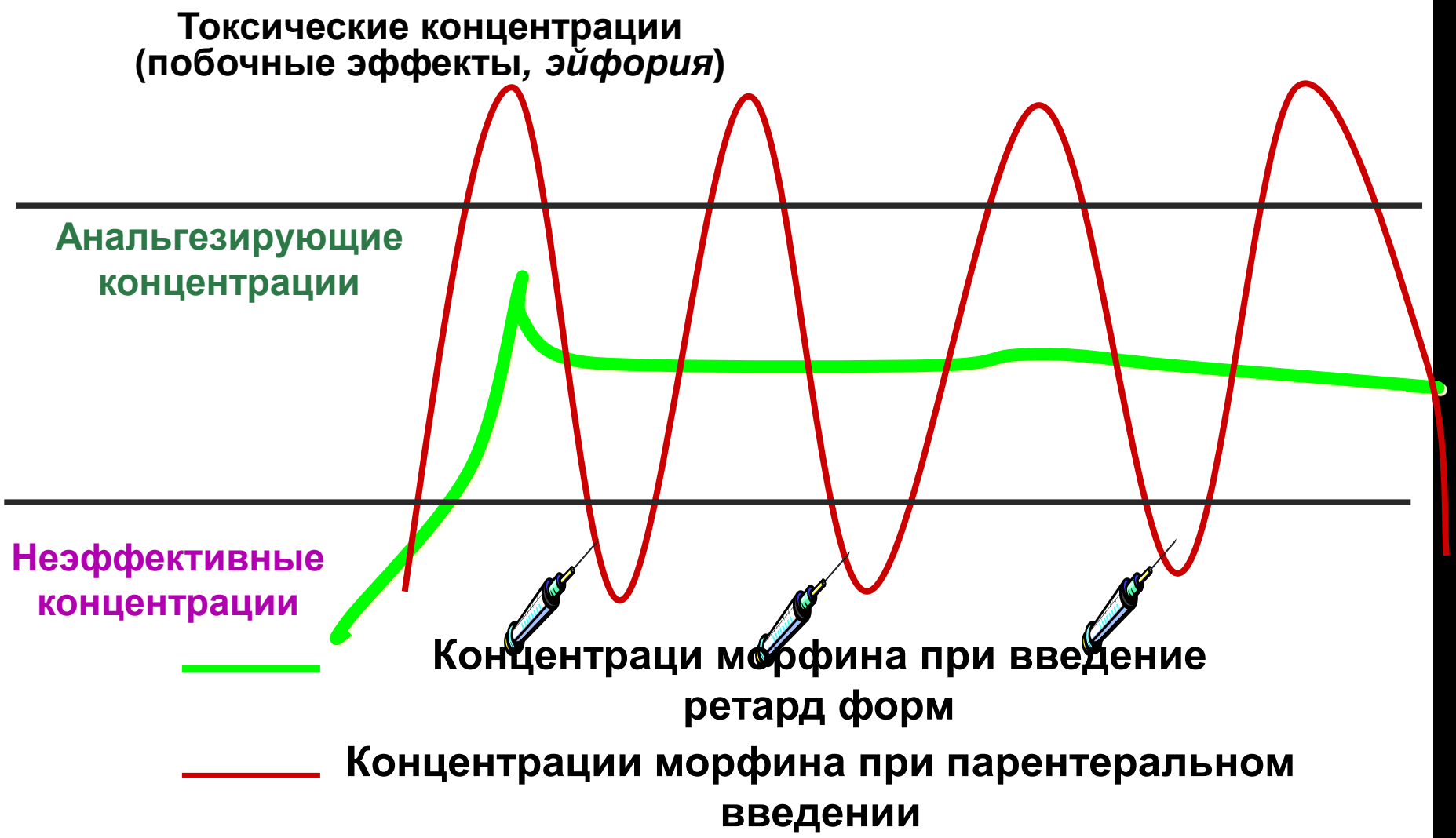
Сублингвальный путь: высокая липофильностьи высокая эффективность (фентанил, метадон, бупренорфин); Сублингвальная биодоступность лучше (и без больших индивидуальных различий) по сравнению с пероральным:

- **предотвращение первичного прохождения через печень (биодоступность бупренорфина составляет 50% при сублингвальном приеме по сравнению с 15% при пероральном приеме, поэтому бупренорфин часто применяют сублингвально).**

Биодоступность при ректальном применении выше (50-70%) по сравнению с пероральным путем, в том числе из-за снижения первичного прохождения через печень.

Биодоступность пр и интраназальном применени можно сравнить с парентеральнм путем (богатая васкуляризация -буторфанол)

МОРФИН РЕТАРД ЧЕРЕЗ 12 Ч



FENTANIL

Преймущества:

Самый сильный опиои

Стабильный контроль боли (72 часа)

Эффект привыкания слабее.

Неактивные метаболиты

Редко вызывает кишечные дисфункции (спазм Сф. Одди, запор).

Широкий терапевтический диапазон

Агонист μ рец

TTS fentanil

12,5 mkg/ч

25 mkg/ч

50 mkg/ч

75 mkg/ч

100 mkg/ч

Недостатки :

Длительное титрование дозы, что возможно благодаря наличию нескольких лекарственных форм.

Не следует применять при гипертермии, гипергидрозе.

Возможен контактный дерматит

БУПРЕНОРФИН

Преимущества

Сильный опиоид и универсальный

Продолжительность действ ТТС– 72 часа

более низкий потенциал зависимости

Редко вызывает кишечные дисфункции (спазм Святого Одди, запор).

TTS бупренорфин

35, 52,5, 70 mkg/Ч

частичный агонист μ рец

Антагонист К рец.

Недостатки:

Терапия умеренно-сильной боли: «эффект насыщения» - 3,2 мг/сут.

Противопоказан при печеночной недостаточности.

Его нельзя применять при гипертермии, гипергидрозе.

Контактный дерматит

Продолжительность титрования доз

Распределение.

Опиоидные анальгетики незначительно связываются с белками плазмы (большая часть - 33-70%), за исключением метадона (90%).

Препараты распределяются в паренхиматозных органах – легких, печени, почках, селезенке.

Накопление высоколипофильных препаратов (фентанила) в жировой ткани замедляет их метаболизм

.Проникновение через гематоэнцефалический барьер зависит от степени липофильности. Так, опиоидные анальгетики с низкой липофильностью проникают труднее, а при эпидуральном введении достигают глубокой и продолжительной анальгезии (12-24 часа).

У новорожденных гематоэнцефалический барьер несовершенен, поэтому применение опиоидов для обезболивания родов может привести к угнетению дыхательного центра ребенка.

ФАРМАКОКИНЕТИКИ ОПИОДОВ

Метаболизм.

Опиоидные анальгетики, содержащие гидроксильные группы (морфин, гидроморфон, оксиморфон, левофанол), конъюгируют с глюкуроновой кислотой.

Эфиры (меперидин) гидролизуются тканевыми эстеразами. Однако доказано, что эти метаболиты обладают более выраженной анальгетической активностью, чем исходный препарат. У пациентов с почечной недостаточностью накопление этих метаболитов приводит к более сильной и продолжительной аналгезии.

Некоторые опиоидны подвергаются О-деалкилированию (кодеин, оксикодон, гидрокодон) или окислению (пентазоцин и др.) с последующей глюкуронидной конъюгацией на втором этапе.

Ряд препаратов метаболизируются путем N-дезалкилирования: петидин в норпетидин (токсичный метаболит), пропоксифен в норпропоксифен (активный метаболит).

СМЕШАННЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Трамадол:

проявляет анальгетическое действие путем воздействия на опиоидные рецепторы и серотонин- и адренергические механизмы.

Механизм действия:

- **является слабым неселективным агонистом мю, каппа и дельта опиоидных рецепторов, к которым он проявляет относительно низкое сродство;**
- **стимулирует моноаминергическую систему нисходящих болевых тормозных путей, участвующих в передаче нервных импульсов, за счет блокирования обратного захвата серотонина и норадреналина. Последний стимулирует пресинаптические альфа 2-адренорецепторы и вызывает анальгезию.**
- **мало влияет на дыхание и пищеварительный тракт.**
- **Оказывает седативное и противокашлевое действие.**
- **Эффект слабее, чем у морфина, но сравним с действием кодеина и декстропропоксифена.**
- **Эффект развивается через 15-30 мин и длится 3-7 часов.**

ТРАМАДОЛ

Слабый агонист
μ-рец
Снижение обратного
захвата
серотонина
и норадреналина

Преймущества :

ПЭ слабо выражены: тошнота, запор, не угнетают дыхание, Практически не вызывает лекарственную зависимость.

недостатки:

- **Эффективен при умеренных болях**
- **Макс доза 400-600 mg/д.**
- **Анальгетическая активность - 0,05-0,1**

ТРАМАДОЛ

Показания:

- **умеренная острая и хроническая боль при хирургических вмешательствах,**
- **Боль при диагностических процедурах,**
- **злокачественные новообразования,**
- **острый инфаркт миокарда,**
- **невралгия,**
- **травмы у пациентов, которые не реагируют на неопиоидные анальгетики.**

Трамадол активен в равных дозах при различных путях введения назначают взрослым и подросткам по 50 мг (таблетки или капсулы) или 20 капель на кость с небольшим количеством жидкости или сахара, по 1 суппозиторию 100 мг
п/к, в/м. и в/в. медленно или в виде инфузии.
Суточная доза не должна превышать 400 мг.
Детям 2–14 лет 1–2 мг/кг.
Капли будут предпочтительными для перорального применения.
Длительное лечение может привести к психической и физической зависимости пациента.

НЕОПИОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ С АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ РАЗЛИЧНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП

Ацетаминофен (Парацетамол)

ненаркотический анальгетик, *производное пара-аминофенола*

1.Ингибирует ЦОГ 3 в ЦНС

2.Снижает активность цитоплазматических пероксидов, необходимых для перехода ЦОГ в активную форму (Майкл Нил)

3. Проявляет болеутоляющее и жаропонижающее действие. Противовоспалительная активность отсутствует (т.к. в зоне воспаления содержится большое количество H2O2 и продуктов перекисного окисления липидов, продуцируемых нейтрофилами и моноцитами.

Ацетаминофен (Парацетамол)

Применение

Препарат эффективен при болях не связанных с воспалением (когда нет инфильтрации тканей лейкоцитами)

Головная боль, миалгии, невралгии, суставная боль, для снижения температуры при лихорадке.

Токсическая доза (в 3 раза превышает терапевтическую): гепатотоксичность (некроз клеток печени) и некроз канальцев почек

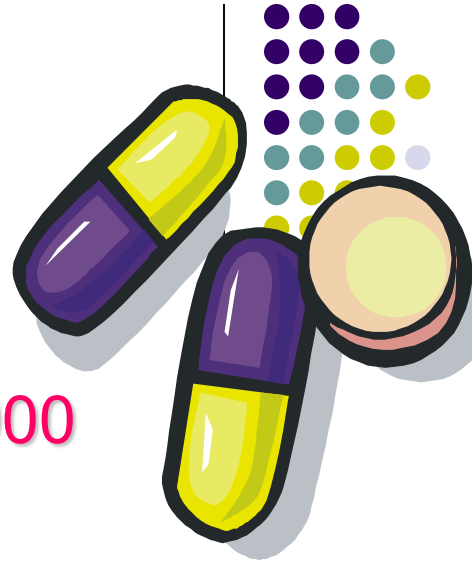
Антидот – в течение первых 12 ч после отравления:

– Ацетилцистеин (*повышает образование глютатиона в печени*),

- Метионин (*стимулирует процесс конъюгации*),

- Адеметионин (Гептрал)

Парацетамол



- Парацетамол используется более чем в 200 странах мира
- На данный момент в мире известно более 900 парацетамолсодержащих препаратов
- Уровень продаж препаратов парацетамола превышает таковой препаратов АСК в 3,5 раза !!!
- В США на долю парацетамолсодержащих препаратов приходится 67% от всех безрецептурных средств
- В Европе и США ежегодное потребление парацетамолсодержащих препаратов достигло 25 млрд.таблеток

ОФЕН
МОЛ)

NHCOCH$_3$
ПАРАЦЕТАМОЛ
OH
1
2
3
Парацетамол + глюкуронид
Парацетамол + сульфат
Цитохром Р-450
N-ацетил-п-бензохинонимин
(токсичный метаболит)
4
5
при недостатке глутатиона (при токсических дозах парацетамола)
АЦЕТИЛЦИСТЕИН
МЕТИОНИН
Метаболит + глутатион
Гепатотоксическое и нефротоксическое действие
Нетоксичное соединение
1, 2, 4 — пути конъюгации
— активирующее влияние

АМИТРИПТИЛЛИН

Трициклический антидепрессант

Угнетает обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина.

Активирует нисходящую антиноцицептивную систему, угнетающую передачу болевых импульсов на уровне спинного мозга.

Применение

Хронические боли

Невралгии различной этиологии

Фантомные боли

КАРБАМАЗЕПИН, НАТРИЯ ВАЛЬПРОАТ, ФЕНИТОИН, ЛАМОТРИДЖИН, ГЕБАПЕНТИН,

Противоэпилептические средства блокирующие Na каналы

Применение

Невралгия тройничного нерва

Нейропатические боли (диабетическая нейропатия, постгерпетической, тригеминальной невралгии, мигрени)

Дифенгидрамин (Димедрол)

Блокатор Н1-гистаминовых рецепторов

КЛОНИДИН (КЛОФЕЛИН)

АГОНИСТ ЦЕНТРАЛЬНЫХ α_2 - АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Активирует пресинаптические α_2-рецепторы, что приводит к торможению секреции агонистов NMDA-рецепторов (возбуждающей аминокислоты - глютамата)

По анальгетической активности превосходит Морфин *(в эксперименте на животных)*

Применение

Инфаркт миокарда

Послеоперационный период

Злокачественные опухоли

Антигипертензивное средство

Кинетика механизма действия

1. Неселективные средства:

1.1. **Индометацин, диклофенак, оксикамы** – медленные, обратимые ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2

1.2. **АСК** (большие дозы), **ибупрофен, напроксен, фенилбутазон, метамизол** – быстрые, обратимые ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2

2. Селективные средства:

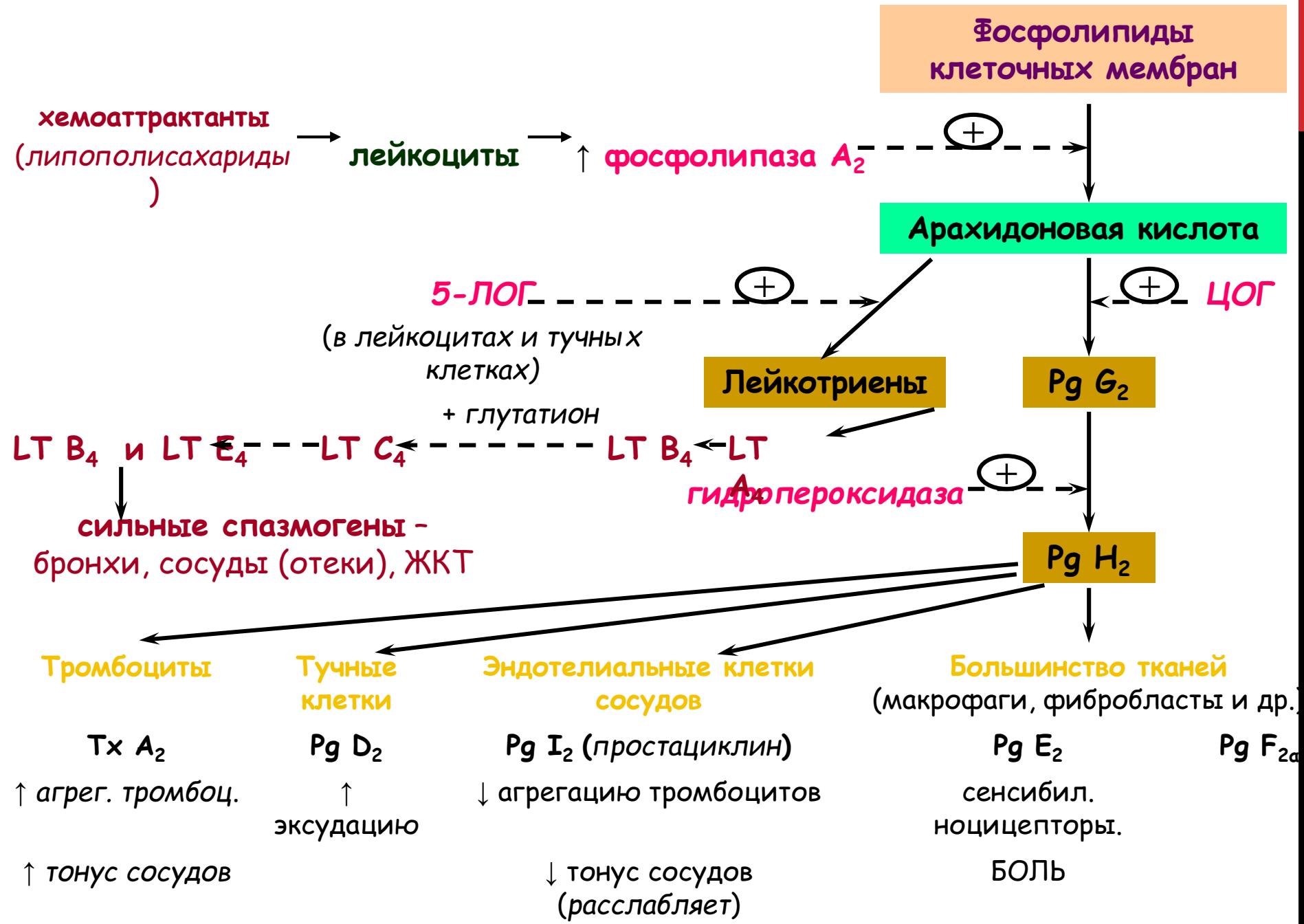
2.1. **АСК** (малые дозы) – медленный необратимый избирательный ингибитор ЦОГ-1

2.2. **Парацетамол** (Ацетаминофен) – быстрый обратимый ингибитор ЦОГ-3 (гипоталамической)

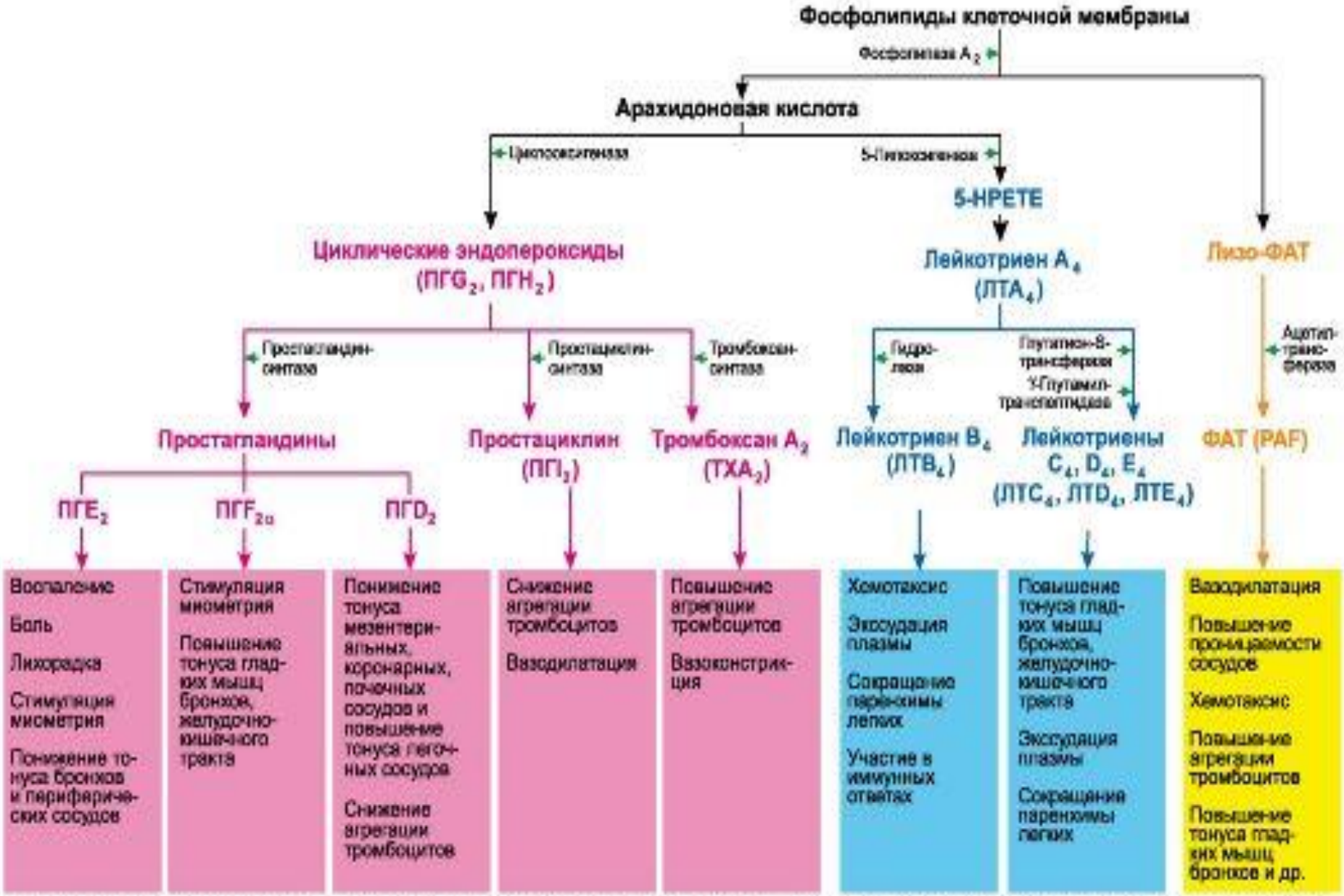
2.3. **Нимесулиды** (Нимулид) – быстрые обратимые преимущественные ингибиторы ЦОГ-2

2.4. **Коксибы** – медленные обратимые селективные (специфические) ингибиторы ЦОГ-2

Метаболизм арахидоновой кислоты



Метаболизм арахидоновой кислоты



Лейкотриены C_4, D_4 и E_4 являются основными биологическими компонентами MPCA (SPSA) — «медленно реагирующей субстанции анафилаксии». ФАТ (PAF) — фактор, активирующий тромбоциты

ЦОГ

- **ЦОГ-1**: обеспечивает физиологический уровень простагландинов в тканях
- **ЦОГ-2**: участвует в развитии процесса воспаления
- **ЦОГ-3**: функционирует в ЦНС

Виды действия НПВС на организм

Терапевтические
(*лечебные*)

- Противовоспалительное;
- Анальгезирующее;
- Жаропонижающее.

Нежелательные
(*побочные*)

- Ульцерогенное;
- Гепатотоксическое;
- Нефротоксическое.

Терапевтические / нежелательные

- Антиагрегантное;
- Токолитическое;
- Иммунодепрессивное.

Механизм обезболивающего действия – имеет центральный и периферический компонент (превалирует) и напрямую связан с их противовоспалительным эффектом, являющимся следствием угнетения простагландинов в воспаленных тканях.

Простагландины сами вызывают слабую болевую реакцию, но в основном усиливают альгогенное действие других медиаторов воспаления (гистамина, брадикинина).

- Центральный - блокада синтеза простагландинов в центрах гипоталамуса.

За счет блокирования ЦОГ 1 и ЦОГ 2 снижается передача болевых импульсов на уровне дорзальных (задних) корешков ганглиев спинного мозга.

Механизм противовоспалительного действия

- Под влиянием провоспалительных средств активность ЦОГ 2 усиливается, стимулируя синтез простагландинов, участвующих в развитии воспалительной реакции.

- Ненаркотические анальгетики угнетая синтез простагландинов ослабляют воспалительную реакцию, но полностью не устраняют ее, т.к. не влияют на синтез других медиаторов воспаления.

- Стабилизируют лизосомы и предупреждают выход лизосомальних гидролаз, способных повреждать тканевые компоненты, т.е. угнетают повреждающую фазу воспаления.

- Они тормозят выработку макроэргов (АТФ) и энергии, которая может поддерживать воспаление.

- Препараты замедляют синтез медиаторов воспаления (ПГ, брадикинины), проявляют цитостатическое действие, замедляют пролиферативную фазу воспаления (склеротический процесс).

- Ненаркотические анальгетики – влияют на фазу эксудации, на фазу альтерации практически не влияют

Механизм жаропонижающего действия

Механизм возникновения лихорадки связан с возбуждением центра терморегуляции в гипоталамусе эндогенными пирогенами (интерлейкин I), высвобождающимися из лейкоцитов.

При лихорадке отмечается повышение конц. простагландинов в головном мозге, которые также обладают пирогенным действием.

Ненаркотические аналгетики препятствуют гипертермическому эффекту интерлейкина I , уменьшая уровень простагландинов в спинномозговой жидкости и гипоталамусе, что приводит к увеличению теплоотдачи и усилению потоотделения → ↓ t

Ненаркотические анальгетики не снижают повышенную температуру тела при солнечном ударе (возникает вследствии дисфункции гипоталамуса) и не влияют на нормальную температуру.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НПВС

Противовоспалительная активность

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

Анальгегическая активность

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

Показания к применению анальгетиков периферического действия

Неопиоидные анальгетики + НПВП показаны при:

А. Ревматические заболевания:- ревматизм, ревматоидный артрит, подагрический и псориатический артрит, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), синдром Рейтера.

Б. Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата:- остеоартроз, миозит, тендовагинит, травмы (спортсмены и др.).

В. Неврологические заболевания:- невралгия, радикулит, люмбаго, неврит седалищного нерва, мигрень.

Г. Почечная и желчная колика.

Д. Болевой синдром различного генеза, в том числе головная, зубная, послеоперационная и др.

Е. Лихорадочные состояния (свыше 38-38,5 С).

Ж. Профилактика артериальных тромбозов

Применение

Головная, зубная боль

Лихорадка

Невралгии

Миалгии

Травмы

Ушибы

Послеоперационные боли

Ревматоидный артрит

Болезнь Бехтерева

Показания к применению анальгетиков периферического действия

А. Показания как анальгетики (усиливается противовоспалительным действием):

- ❑ **невралгия (зубная, межреберная, радикулит и др.),**
- ❑ **артралгии (артриты, артрозы и др.),**
- ❑ **Миалгия**
- ❑ **ортопедические заболевания (растяжения, вывихи, переломы)**
- ❑ **умеренная послеоперационная боль**
- ❑ **Головная и зубная боль.**

Б. Показания как обезболивающие, жаропонижающие, противовоспалительные :

- ❖ **острые вирусные инфекции верхних дыхательных путей с лихорадкой (симптоматико-патогенные препараты в легкой и средней, неосложненной формах)**
- ❖ **Лихорадка при инфекционных заболеваниях только в случае высокой температуры с последствиями для сердечно-сосудистой системы и ЦНС но они будут применятся со специфическими препаратами (антибиотиков и синтетической химиотерапии)**

В. Показания как анальгетики и спазмолитики:

- ➢ **колики (почечные, желчные); дисменорея**

Побочные эффекты:

I. Со стороны ЖКТ.

Гастропатия:

тошнота;

тяжесть и боль в эпигастрии;

рвота; понос; гастрит;

ульцерогенное действие.

III. Со стороны почек и печени.

Нефротоксичность.

Гепатотоксичность.

V. Кожа.

Сыпи.

Васкулиты.

II. Со стороны ЦНС.

Шум и звон в ушах.
Головокружение.
Галлюцинации.
Спутанность сознания.
Снижение внимания, депрессии.

IV. Кровь.

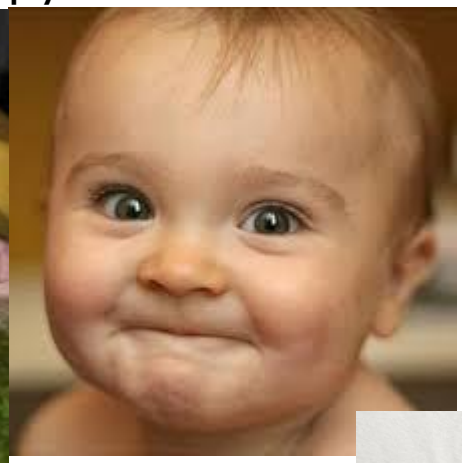
Тромбоцитопения.
Агранулоцитоз.
Нейтропения.
Снижение свертываемости крови.

VI. Иммунная система.

Снижение устойчивости организма к внешним воздействиям и заболеваниям.
Аллергические реакции (бронхоспазм, отек Квинке)

Синдром Рея

острое состояние, возникающее у детей и подростков (чаще в возрасте 4-12 лет) на фоне лечения лихорадки вирусного происхождения (грипп, корь, ветряная оспа) **ацетилсалициловой кислотой** и характеризуется быстро прогрессирующей энцефалопатией (вследствие отека головного мозга) и развитием жировой дистрофии печени. Синдром Рея сопровождается гиперамо-ниемией, повышением уровня АлАТ, АсАТ в сыворотке крови (более 3 норм) при нормальном уровне билирубина.



Клинические проявления синдрома Рея:

через 5-6 дней после начала вирусного заболевания внезапно развиваются тошнота и неукротимая рвота, сопровождающаяся изменением психического статуса (варьирует от легкой заторможенности до глубокой комы и эпизодов дезориентации, психомоторного возбуждения).

У детей до 3-х лет основными признаками болезни могут быть нарушения

дыхания, сонливость и судороги, а у детей первого года жизни наблюдается напряжение большого родничка.

При отсутствии адекватной терапии характерно стремительное ухудшение состояния больного: быстрое развитие комы, судорги, остановка дыхания. Увеличение печени наблюдается у 40% случаев, однако желтуха возникает редко.

Характерно повышение АлАТ, АсАТ, аммиака в сыворотке крови.

Важно отметить, что синдром Рея разви
АСК в терапевтических дозах, вследстви
состояние от передозировки АСК.

Лечение синдрома Рея:

следует немедленно прекратить прием препарата

и обратиться к врачу с целью своевременной диагностики тяжелого лекарственного

осложнения и оказания неотложной помощи в условиях специализированного стационара.

Детям с температурой тела ниже 38,9 ° С обычно не требуется назначение жаропонижающих средств, кроме случаев ее плохой переносимости.

Учитывая международные рекомендации, при повышении температуры тела более 38,9 °С возможно назначение ацетаминофена или ибупрофена в возрастных дозах.

АНАЛЬГЕТИКИ-АНТИПИРЕТИКИ

Будущее за парацетамолом

ы ВОЗ, основанные на ных данных, указывают, что ом выбора у детей в качестве нижающего средства является парацетамол в разовой дозе 10–15 мг/кг, суточной – до 60 мг/кг

КЕТОРОЛАК

Самая высокая анальгетическая активность среди НПВС

Не кумулирует;

не влияет на центральный и вегетативный отделы нервной системы

Период полувыведения 4-6 часов

90% выводится почками из-за чего при ПН элиминация замедлена

КЕТОПРОФЕН

Один из наиболее безопасных НПВС

Активирует синтез кенуриновой кислоты в ЦНС

Ингибирование фосфорилирования G-белка, ассоциированного с рецепторами постсинаптической мембраны афферентного ноцицептивного пути, в т.ч. с NK-рецепторами

КЕТОПРОФЕН

Обладает антибрадикининовой активностью

Стабилизирует лизосомальные мембраны

Ингибирует липооксигеназу

Сдерживает активность нейтрофилов

Самая высокая анальгетическая активность среди НПВС

Не кумулирует; не влияет на центральный и вегетативный отделы нервной системы

Период полувыведения 4-6 часов

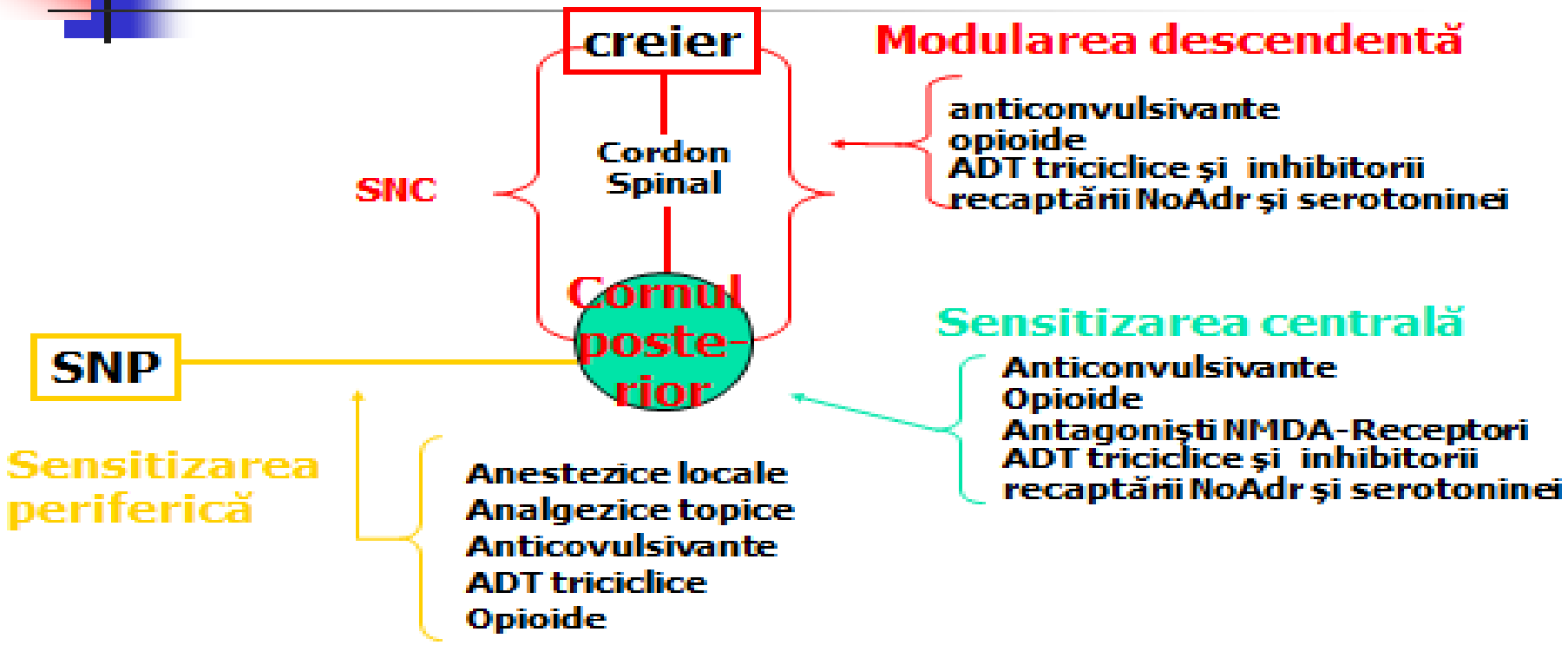
90% выводится почками из-за чего при ПН элиминация замедлена

НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ

Международная Асоциация по Изучению Боли (AISD) (IASP - International Association for the Study of Pain) „боль вызванная болезнью или повреждением периферической или центральной нервной системы и дисфукцией нервной системы.“

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА НЕЙРОПАТИЧЕСКУЮ БОЛЬ

Ţinta preparatelor analgezice în durerea neuropată



При нейропатической боли, обусловленной поражением нервных структур на различных уровнях нервной системы (нервные сплетения, нервные стволы, корешки) опиоидные анальгетики, даже высоких дозах, оказываются недостаточно эффективными. Это объясняется тем, что в возникновении нейропатической боли, кроме опиоидной системы, участвуют и другие медиаторные системы: ВАК-система, адренэргическая, ГАМК-эргическая, серотониновая, кальциевая, норадреналиновая и другие.

Средствами воздействия на эти системы вляются:

Антагонисты ВАК-системы

Агонисты А2-адренорецепторов

Агонисты ГАМК-эргической системы

Антагонисты кальция

ОСНОВЫНЕ ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ РЕКОМЕНДОВАННЫЕ ПРИ НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ БОЛИ

I линии

Трициклические антидепрессанты: Амитриптилин.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: Дулоксетин, Венлафаксин.

Лиганды α-δ кальциевого канала: Габапентин, Прегабалин.

Местные анестетики - Лидокаин (5% пластырь)

II-ой линии

Смешанные анальгетики: Трамадол,

Опиоидные анальгетики

III-й линии

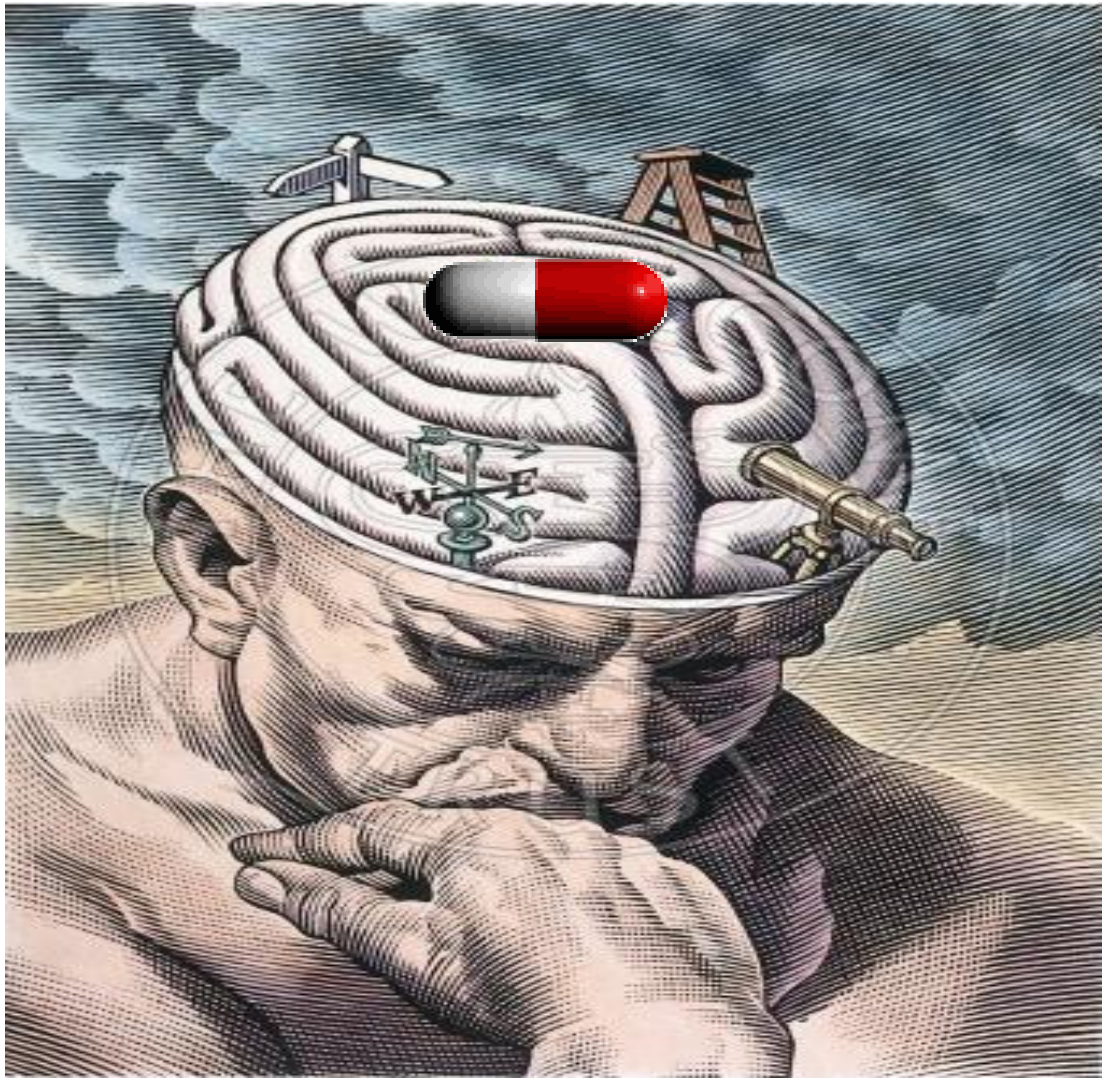
Некоторые антидепрессанты: Бупропион, Пароксетин.

Некоторые противоэпилептические средства: карбамазепин, вальпроевая кислота.

Капсаицин применяется местно в низкой концентрации (пластырь).

Антагонисты рецепторов NMDA: Декстрометорфан.

Антиаритмические средства: блокаторы натриевых каналов: мексилетин.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ