

**ФГБОУ ВО «ОРЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. И.С. ТУРГЕНЕВА».
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ.
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ, КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ
И ФАРМАЦИИ.**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
ОБЕЗБОЛЕВАЮЩИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

К.м.н., доц. Лебедева Н.Ю.

ГАЙ ЮЛИЙ ЦЕЗАРЬ:

- «Легче находятся такие люди, которые добровольно идут на смерть, чем такие, которые терпеливо переносят боль»



- **Анальгезия** (греч. an – отрицание, algos — боль) – состояние организма, сопровождающееся утратой болевой при сохранении остальных видов чувствительности.
 - **Анальгетики** - лекарственные средства, избирательно ослабляющие болевую чувствительность.
-

Ноцицептивная система служит для восприятия, проведения и оценки боли. Ноцицепторы воспринимают действие аллогенных веществ.

Типы болевых ощущений:

- **Первичная**, быстрая, эмоционально неокрашенная боль, имеет четкую локализацию. Специфический путь проведения боли – малонейронный.
- **Вторичная**, медленная, диффузная, тягостная, тупая боль с эмоциональными и вегетативными проявлениями (расширение зрачков, усиление потоотделения, увеличение ЧСС и ЧДД). Неспецифический путь проведения боли, многонейронный.

Пути проведения боли

Специфический путь (малонейронный) представлен нейронами задних рогов спинного мозга и вентральных ядер таламуса, передающими импульс в постцентральную извилину коры головного мозга.

Неспецифический путь (многонейронный) представлен нейронами задних рогов спинного мозга, ядрами ретикулярной формации продолговатого и среднего мозга гипоталамуса, ядрами таламуса, лимбической системы, передающими импульсы в кору лобной и теменной извилин.

Антиноцицептивная (анальгетическая) система.

Включает зоны головного мозга, стимуляция которых вызывает обезболивание.

Регулируется по принципу «обратной связи»: болевые воздействия запускают и активируют эндогенные анальгезирующие системы.

В мембранах нейронов ноцицептивной системы имеются специфические "опиатные" рецепторы.

Они возбуждаются эндогенными нейропептидами - **энкефалинами** ("энкефалиновые" рецепторы) или **эндорфинами и динарфинами**.

Возбуждение опиатных рецепторов снижает выброс медиаторов, вызывающих боль.

Типы опиоидных рецепторов, имеющие различную функциональную значимость :

m (мю), d (дельта), k (каппа), s (сигма), e (эпсилон).

Тип	Лиганд	Локализация	Эффект
m	β-эндорфин	Кора головного мозга Таламус РФ ствола мозга Задние рога спинного мозга	Анальгезия спинальная и супраспинальная, седативный эффект, эйфория, зависимость (физич>психич), угнетение дыхания, снижение моторики ЖКТ, миоз, брадикардия
d	Энкефалины	Кора головного мозга Таламус и гипоталамус Задние рога спинного мозга	Анальгезия спинальная и супраспинальная, угнетение дыхания, снижение моторики ЖКТ
k	Динорфины	Кора головного мозга Задние рога спинного мозга	Спинальная анальгезия, седация, дисфория, зависимость (психич>физич), миоз
s			Дисфория, галлюцинации стимуляция дыхания и сосудодвигательного центра, мидриаз
e			

Патогенетические основы медикаментозной терапии боли

Боль - своеобразное субъективное ощущение, близкое к чувству страдания, возникающее в ЦНС чаще всего при **ПОВРЕЖДЕНИИ** тканей,



КЛАССИФИКАЦИЯ АНАЛЬГЕТИКОВ

- I. Опиоидные (наркотические) анальгетики:** морфина гидрохлорид, промедол, омнопон, фентанил, кодеин, пентазоцин, бупренорфин.
 - II. Ненаркотические анальгетики и НПВС:** АСК, парацетамол, анальгин, ибупрофен, диклофенак, кеторолак, кетопрофен и др.
 - III. Вещества смешанного механизма действия (опиоидный и неопиоидный компоненты)** трамадол
-

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ



РОДОНАЧАЛЬНИКОМ ЯВЛЯЕТСЯ
МОРФИН - АЛКАЛОИД,
СОДЕРЖАЩИЙСЯ В МЛЕЧНОМ
СОКЕ МАКА СНОТВОРНОГО
(*PAPAVER SOMNIFERUM*).

ВПЕРВЫЕ В ОЧИЩЕННОМ ВИДЕ
БЫЛ ВЫДЕЛЕН СЕРТЮРНЕРОМ В
1806 Г.

Наркотические анальгетики по происхождению делят на:

1) **природные**, получаемые из опия - морфин, кодеин, омнопон;

2) **синтетические** - тримеперидин гидрохлорид (промедол), фентанил, пентазоцин (лексир, фортрал), пиритрамид (дипидолор), трамадол (трамал).

К опиоидным анальгетикам относят опиаты и опиоиды.

Опиаты – анальгетики на основе природных алкалоидов мака снотворного.

Опиоиды – синтетические соединения.

- **Классификация опиоидных производных**

Полные агонисты:

**Морфин, Метилморфин, Дипидолор,
Фентанил, Промедол.**

Агонисты-антагонисты и

частичные агонисты:

**Пентазоцин, Бупренорфин, Налбуфин , Налорфин
Бупренорфин.**

Полные антагонисты:

Налоксон, Налтрексон.

КЛАССИФИКАЦИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ:

- **Производные алкалоидов опия:**

морфин, омнопон, кодеин, этилморфина гидрохлорид.

- **Производные дифенилпиперидина:**

промедол, фентанил.

- **Производные дефинметана:**

дипидолор.

- **Производные бензоморфина:**

пентазоцин, ликсир.

- **Производные 4-анили-допиперидина:**

карфентанил, суфентанил, алфентанил, ремифентанил, брифентанил

- **Разнообразные по химической природе вещества:**

трамал, деларин, нальбуфил, имодиум.

- Стимуляция дельта-рецепторов усиливает нейрональную устойчивость к гипоксии и ишемии, увеличивая нейронное выживание и антиоксидантную активность. Все это объясняет эффективность лечения опиоидами при таких смертельно опасных состояниях, как инсульт и инфаркт миокарда.

Опиоиды можно условно разделить на три группы:

слабые (например, трамадол);

средней мощности (например, налбуфин, пентазоцин, тримеперидин, кодеин);

сильные (см. ниже).

Золотым стандартом эффективности опиоидов является обезболивающее действие 10 мг морфина (анальгетический эффект принят за единицу),

- «Сильными» являются фентанил (100 : 1) и бупренорфин (30 : 1).
- «Сверхсильные» опиоидные анальгетики: карфентанил (8000 : 1), суфентанил (1000:1), алфентанил, ремифентанил, брифентанил (А-3331),

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ОПИАТОВ.

Опиоиды возбуждают три вида рецепторов антиноцицептивной системы:

дельта- рецепторы (или ОР1).

Эндогенные лиганды — лейэнкефалины и мегэнкефалины.

каппа- рецепторы (или ОР2).

Стимуляция подавляет выброс дофамина.

Отвечают за формирование синдрома отмены.

мю- рецепторы (ОР3).

Агонист - эндогенный морфин и фентанил.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ОПИАТОВ.

- Взаимодействие НА и опиоидного-рецептора запускает синтез цАМФ, что ведет к:



-закрытию Ca^{2+} - каналов на пресинаптической мембране нейрона, снижению выброса возбуждающих нейромедиаторов (глутамата), что снижает болевую импульсацию;



- - к открытию K^{+} - каналов на постсинаптической мембране, к стимуляции выброса K^{+} в межсинаптическую щель, что ведет к гиперполяризации постсинаптической мембраны и уменьшает чувствительность нейрона к возбуждающему действию нейромедиаторов;



-снижению нейронной возбудимости, торможению передачи нервных импульсов и ингибции выброса нейротрансмиттеров

- ИТОГ: ослабевает или прерывается поток болевых импульсов

ВИДЫ ДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ ОПИАТОВ И ОPIOИДОВ





Анальгезия обусловлена стимуляцией ОР на разных уровнях ЦНС

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

Постсинаптические рецепторы нейронов заднего рога СМ

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

Нейрофармакологический профиль НА



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

- 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

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).

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.

PPt4WEB.ru

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

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

PPT4WEB.ru

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

ФАРМАКОЛОГИЯ
НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ
*(антипиретики - АА и нестероидные
противовоспалительные средства - НПВС)*

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

В.А. Масонкин, Е.Л. Масонина
«Рациональный выбор анальгетиков при купировании болей»
М.: «Медицина», 2000

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

Классификация ненаркотических анальгетиков (по химическому строению)

1. Производные салициловой кислоты:

Ацетилсалициловая кислота (аспирин)
Салицилаты

2. Производные пиразолона:

Анальгин (метамизол)
Бутадион



3. Производные аминофенола (анилина):

Парацетамол (Калпол, Миллистин, Ганадол, Эффералган)

4. Производные арилалкановых кислот:

- фенилуксусной кислоты: Диклофенак-натрий (Сртофен, Вольтарен);
- фенилпропионовой кислоты: Ибупрофен (Бруфен), Кетопрофен;
- нафтилпропионовой кислоты: Напроксен (Пронакс)

5. Производные индолуксусной кислоты: Индометацин (Метандол);

6. Производные гетероарилуксусной кислоты: Кеторолак (Кетанов);

7. Препараты других химических групп:

- антрацилиновой кислоты: Мефенамовая кислота, Нифлумовая кислота;
- оксимазы: Теноксикам, Мелоксикам (Мовалис);
- изоникотиновой кислоты: Амизон;
- сульфонилмиды: Нимесулид (Несулид)
- коксибы: Целекоксиб (Целебрекс), Паретоксиб (Династат)

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВС (по антицитокиновой активности)

- 1. Преимущественные ингибиторы ЦОГ-1;** (i ЦОГ-1 > чем ЦОГ-2 в 175 раз)
 - Ацетилсалициловая кислота (аспирин) в дозах до 375 мг
- 2. Непредпочтительные ингибиторы ЦОГ-1/ЦОГ-2;** (i ЦОГ-2 > чем ЦОГ-1 in vivo в 2-10 раз; in vivo 1:1)
 - Ибупрофен (бруфен, солгафлекс, нурофен)
 - Диклофенак-натрий (вольтарен, ортофен)
 - Индометацин (индикол)
 - Напроксен (напроксен)
 - Ацилсалициловая кислота (в дозах более 375 мг)
 - Фенилбутазон (бутадрион)
 - Тераксимол (трелексам, хотемин)
 - Кеторофен (кетонал, фастум)
 - Сулиндаж (слинорат)
 - Дифлунизал (дифлид)
 - Тетрафеновая кислота (сургам)
- 3. Преимущественные ингибиторы ЦОГ-2;** (i ЦОГ-2 =чем ЦОГ-1 in vivo в 100 раз; in vivo в 3-10 раз)
 - Мелоксикам (мовалис)
 - Набуфен (препафен)
 - Налексумид
- 4. Высокоselectивные ингибиторы ЦОГ-2;** (i ЦОГ-2=чем ЦОГ-1 in vivo в 1000 раз; in vivo в 100 раз)
 - Целекоксиб (целебрекс)
 - Рофекоксиб (рофека)
 - Вальдекоксиб (балстра)
 - Парекоксиб (данестат)



Виды действия НПВС на организм



Две формы циклооксигеназы (ЦОГ)

ЦОГ-1

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

ЦОГ-2

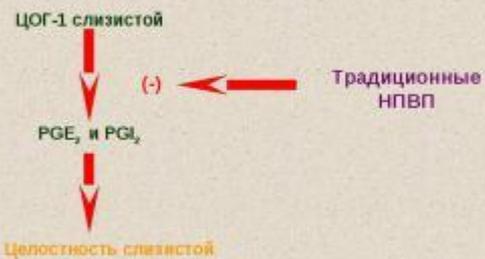
- Индуцируемая(в большинстве тканей)
- Синтезирует простагоиды, опосредующие воспаление, боль и лихорадку
- Индуцируется цитокинами преимущественно в зонах воспаления



Механизм действия традиционных НПВП



Циклооксигеназа (ЦОГ) в слизистой желудка



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 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 гипералгезии.

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

PPT4WEB.ru

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 гипералгезии. 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.

PPt4WEB.ru

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 >
налроксен = мелоксикам =
целекоксиб = нимесулид > ацетилсалициловая кислота.

Анальгетическая активность



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

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НПВС

1. Воспалительные заболевания соединительной ткани – все НПВС, кроме бен-гея.
2. Миалгии, радикулит, бурситы - все НПВС, кроме этодолака, набуметона, диклофина и целекоксиба.
3. Головная боль - АСК, лизина ацетилсалицилат, мефенамовая кислота, копацитл.
4. Послеоперационный болевой синдром - диклофенак натрия, тиапрофенсовая кислота, нифлумовая кислота, клофезон, нимесулид, этодолак, кеторолак.
5. Боли при травматическом повреждении - диклофенак, лизина ацетилсалицилат, кетопрофен, пироксикам, нифлумовая кислота, индометацин, этодолак, кеторолак.
6. Артриты - целекоксиб, все, кроме АСК и лизина ацетилсалицилата.
7. Остеоартроз - диклофенак, мелоксикам, клофезон, этодолак, нимесулид, индометацин.
8. Гипертермия - АСК, лизина ацетилсалицилат, мефенаминамовая кислота, нифлумовая кислота, нимесулид, копацитл.

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НПВС

9. Тромбофлебит - АСК, лизина ацетилсалицилат, кетопрофен, фенилбутазон, индометацин.
10. Гиперкоагуляционный синдром, профилактика тромбозов - АСК, лизина ацетилсалицилат.
11. Подагра - кетопрофен, диклофенак натрия, индометацин, ибупрофен, пироксикам, нифлумовая кислота, фенилбутазон, клофезон, реопирин.
12. Гломерулонефрит - индометацин.
13. Невралгия, боль при ревматоидных поражениях мягких тканей - диклофенак, индометацин.
14. Анкилозирующий спондилартрит - индометацин.
15. Дисменорея - нимесулид, диклофенак.
16. Тендовагинит - индометацин.
17. Арталгии, миалгии, воспалительного генеза, скованность в суставах, боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, обусловленная растяжением - БЕН-ГЕЙ.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

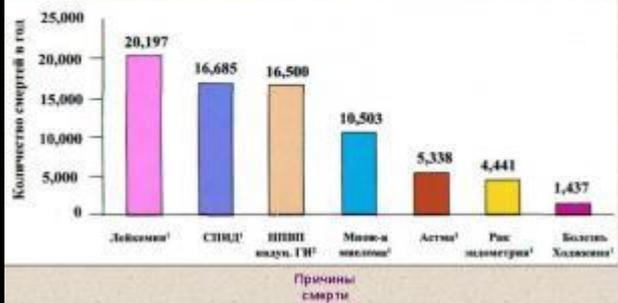
Связаны с блокадой физиологической циклооксигеназы 1-типа (ЦОГ - 1) в тканях - повреждение слизистой оболочки ЖКТ (эрозии – 30%, «немые язвы» - (0.5-3%)) (ульцерогенное действие развивается при любом пути введения и связано с блокадой ЦОГ-1 и нарушением синтеза в слизистой ЖКТ трофических факторов –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

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

Неврологические 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)

Смертность от индуцированных НПВП
гастроинтестинальных осложнений



„Шкала безопасности“ НПВС

ВС

Только в стационаре

Высокий уровень безопасности

Целекоксиб
Мелоксикам
Нимесулид

Сохраняют достаточную аналитическую активность

Относительно безопасные

Дicloфенак
Ибупрофен
Кеторофан
Напроксен

Короткий период полувыведения (быстрое всасывание и быстрое выведение)
Не подвергаются кумуляции при нарушении процессов метаболизма у пожилых пациентов

Менее безопасные (ограничить применение)

Индометацин

Высокий риск побочных эффектов и лекарственных взаимодействий.
Применение ограничить: у пожилых людей **острого приступа подагры и лечения хронических болей в спине при спондилоартропатиях** у лиц младшего возраста без факторов риска побочных эффектов

Пароцетамол

Сильно угнетает ЦОГ-2 в сочетании с о.н.н. препаратами (таблетки комбинированной формы)

Нежелательно применять

Кеторолак

Сравнительно высокий риск тяжелых гастроинтестинальных побочных эффектов

Полностью исключить

Фенбуфеназол (Буфенокс)

Тяжелые побочные эффекты: одышка, эритема, бронхоспазм и др.

DDP.AWEB.RU