

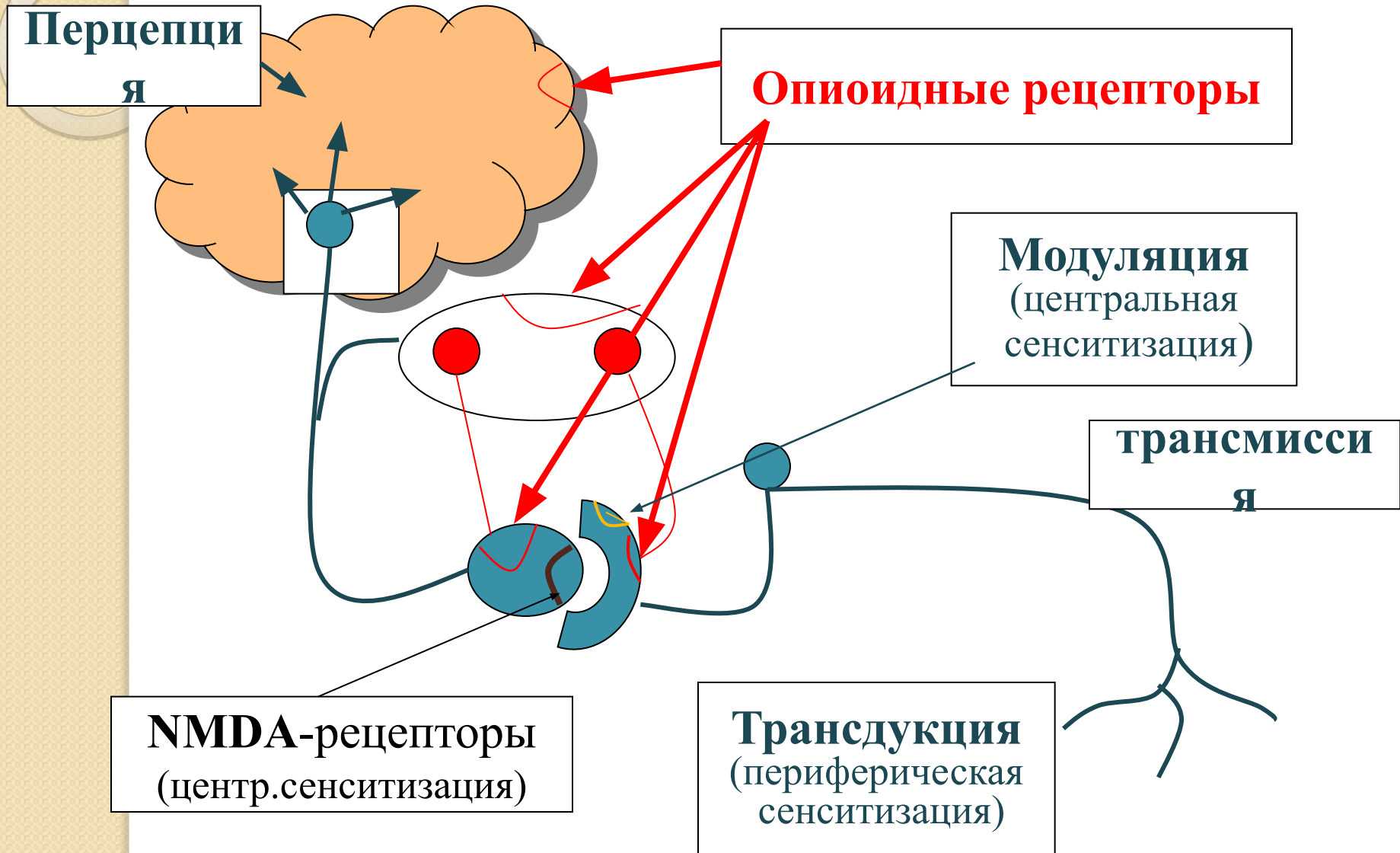
НЕОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

Лекция для студентов фармацевтического
факультета
Позднякова С.В.

Недостатки моноанальгезии опиодными анальгетиками:

- Не влияют на периферические и сегментарные **неопиоидные** механизмы ноцицепции
- Не предотвращают центральную сенситизацию (*перевозбуждение центральных ноцицепторов*) и гипералгезию – формирование хронического болевого синдрома
- Толерантность
- Наличие наркотического потенциала
- Депрессия дыхания

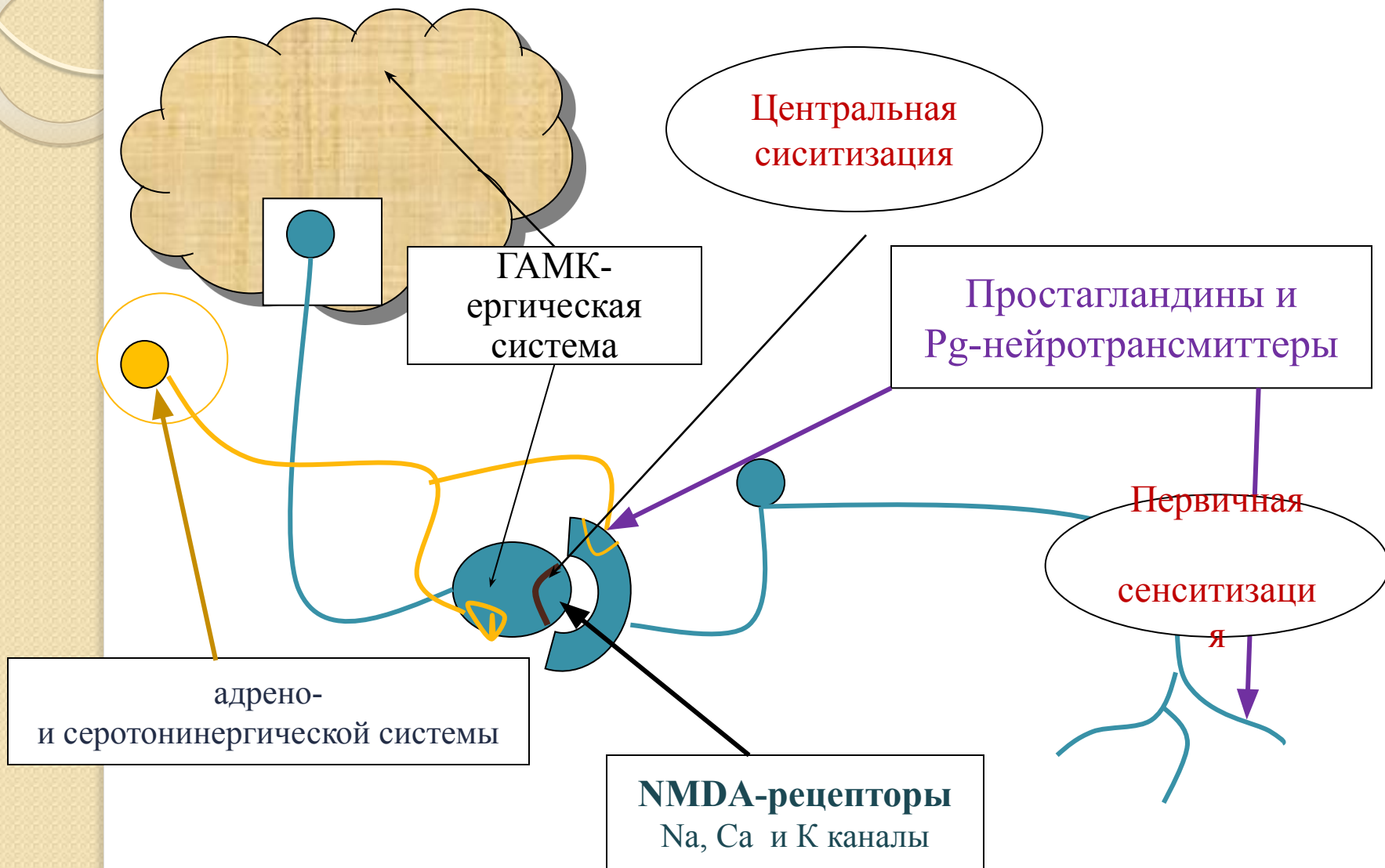
Основные этапы механизма формирования боли



ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

НОЦИЦЕПТИВНАЯ	НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ	ПСИХОГЕННАЯ
Вызвана физиологической активацией ноцицепторов вследствие тканевого повреждения	Вызвана повреждением или дисфункцией элементов центральной, периферической н.с.	Вызвана психологическими факторами – нарушение стратегии преодолен. боли
тканевое повреждение	не обязательно	нет
нет	чувствительные расстройства в области поражения инервации	нет
соответствует степени и длительности повреждения	не соответствует, может быть хронической, рецидивирующей	не соответствует, хроническая
после заживления регрессирует	продолжается	продолжается

Система контроля боли – тормозные механизмы реализации эффектов медиаторов боли



NMDA – рецепторы (ответственны за интенсификацию боли и закрепление ее в памяти)

Неопиоидные механизмы торможения ноцицепции:

1. ГАМК-ергическая система (улучшает адаптацию к болевому стрессу, зависит от эффективности адренергической)
2. Нисходящая моноаминергическая система (адрено-, серотонин- и дофаминергическая)
3. Простагландиноподобные нейротрансмиттеры сегментарного уровня (при участии ЦОГ-3, эффект тзависит от эффективности моноаминергической)
4. М-холинергическая (реализуется при участии опиатергической системы)

Неопиодные анальгезирующие ЛС

Инактивирующие и ингаляционные ЛС

Классификация неопиодных анальгезирующих ЛС:
1. Инактивирующие ЛС: парацетамол, аспирин, ибупрофен, напроксен, диклофенак, кеторолак, мелoxicam, эторикоксиб, коксиб, ингибиторы ЦОГ-2 (НПВС)
2. Ингаляционные ЛС: закись азота, закись углерода, закись азота/кислорода, закись азота/кислорода/закись углерода

Ингибиторы синтеза простагландинов (НПВС)

- Избирательные ингибиторы ЦОГ₃
(центральная сенситизация):
ацетаминофен (парацетамол, панадол,
эффералган, цефекон, перфалган),
фенацетин;
- Неизбирательные ингибиторы ЦОГ
(центральная и периферическая
сенситизация): лорноксикам (оксикамы),
кеторолак, кетопрофен (производные
пропионовой к-ты), метамизол и др.

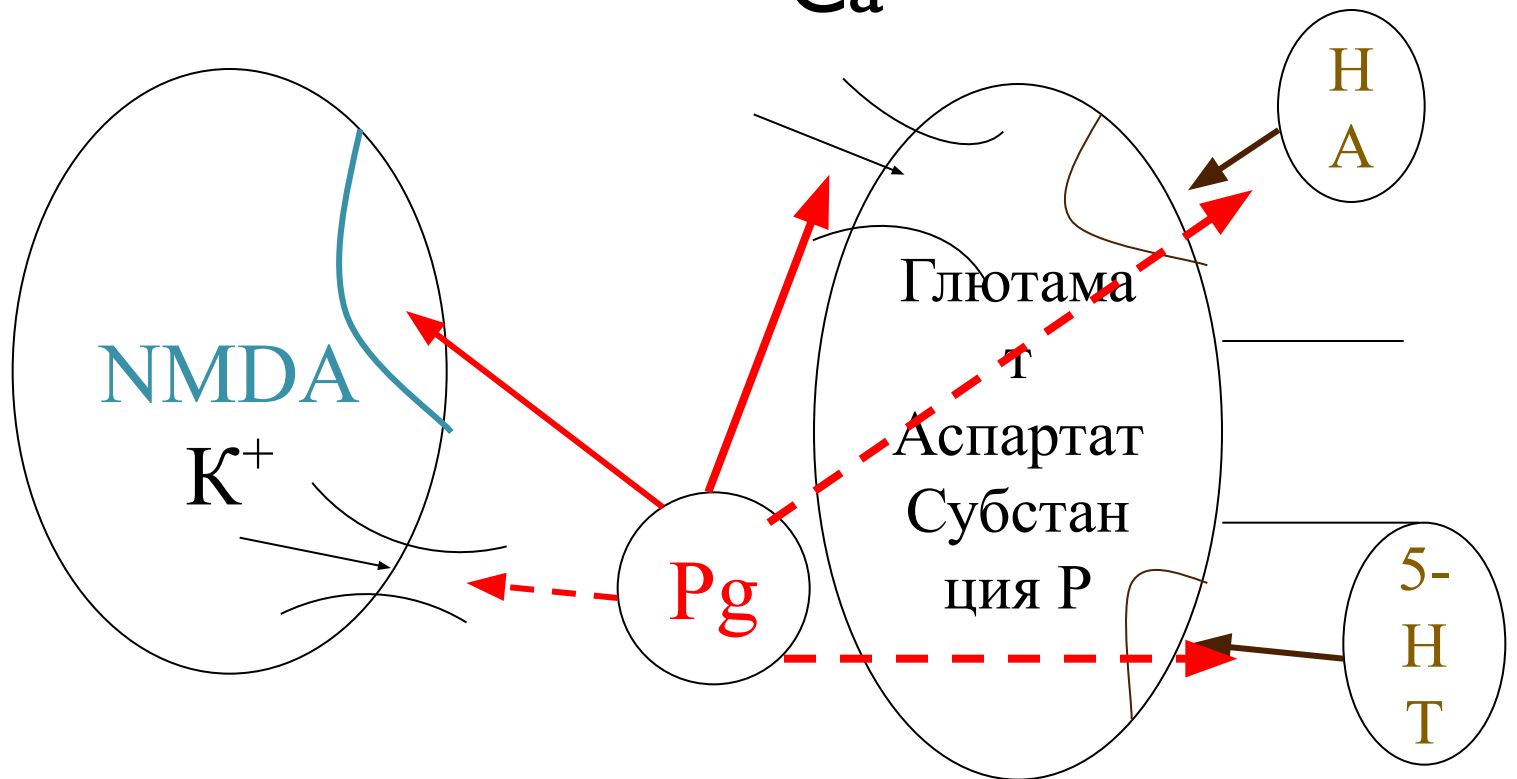
Механизм анальгезирующего действия НПВС

1. ЦОГ₂ → ПГ-E₂ в периферических тканях при их повреждении
2. ЦОГ₃ → препятствуя повышению концентрации ПГ – центрального нейротрансмитера спинно-мозговой жидкости, который регулирует:
 - высвобождение НА, энкефалинов
 - выделение и действие нейропептидов (усиливает потенциалзависимый ток ионов Ca²⁺ и облегчают индуцированное деполяризацией выделение субстанции Р, глутамата и др.).
 - сенсibilизацию сенсорных нейронов

Значение простагландинов (ПГ) для центральной ноцицепции

2-й ноцицептивный нейрон

пресинаптическая мембрана



Значение антагонистов простагландинов (ПГ) в анальгетическом ответе

В периферических тканях НПВС:

1. Устранение периферической гипералгезии. Тормозят афферентный вход - снижают болевую импульсацию с периферии к заднему рогу спинного мозга
2. Уменьшают экссудацию и сдавливание нервных окончаний

В ЦНС: Угнетают таламический ответ на ноцицептивную стимуляцию :

- Активируют пути, угнетающие болевую чувствительность (бульбоспинальные нисходящие тормозные пути: серотонин, ГА)
- Повышают уровень эндогенных опиоидов, активируя тем самым физиологическую антиноцицептивную систему организма.
- Ослабляют восходящую передачу болевых импульсов, угнетая выделение возбуждающих пептидов

Особенности НПВС:

- Доза, достаточная для достижения анальгезирующего эффекта (АЭ) и апирогенного ниже, чем доза необходимая для достижения противовоспалительного эффекта
- АЭ и апирогенный наступают быстрее, чем противовоспалительный
- Лекарственная форма препарата влияет на быстроту наступления АЭ и апирогенного, но не противовоспалительного
- Высокие дозы чаще вызывают нежелательные эффекты

Показания к применению

Болевой синдром различной этиологии **легкой и средней интенсивности** (лечение и профилактика острой и хронической боли)

- Боли, связанные с воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата,
- Болезненный воспалительный процесс: артроз, артрит, растяжения мышц, ушибы
- Посттравматические, послеоперационные боли
- Дисменорея
- Зубная боль
- Головная боль
- Невралгии

При сильных висцеральных болях большинство НПВС менее эффективны и уступают по силе анальгезирующего действия наркотическим препаратам

Преимущества НПВС перед опиоидными анальгетиками

- не угнетают дыхательный центр,
- не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость, не обладают спазмогенным действием (имеет значение при коликах),
- Не развивается толерантность
- *Эффективность НПВС при почечной колике, возникающей у больных мочекаменной болезнью, во многом связана с торможением продукции ПГ-Е₂ в почках, снижением почечного кровотока и образования мочи. Это ведет к уменьшению давления в почечных лоханках и мочеточниках выше места обструкции и обеспечивает длительный анальгезирующий эффект*

Побочные эффекты ацетаминофена:

- Активный гепатоцеллюлярный некроз (ВСД 4,0), прогрессирующее нарушение функции печени—чаще у пациентов с исходным нарушением функции печени
- Индивидуальная непереносимость
- Энцефалопатия

Противопоказания:

- Печеночно-клеточная недостаточность
- Тяжелая почечная недостаточность
- Алкоголизм
- Алиментарная недостаточность
- Дегидратация

Механизм гепатотоксического действия ацетаминофена и пути его коррекции



Меры помощи при интоксикации ацетаминофеном (парацетамолом)

- Промывание желудка.
- Активированный уголь внутрь.
- Вызывание рвоты.
- Ацетилцистеин (является донатором глутатиона) – 20 % раствор внутрь.
- Глюкоза внутривенно.
- Витамин К₁ (фитоменадион)

Побочные эффекты неизбирательных НПВС

- Ульцерогенность: язвообразование, кровотечение
- Снижение кровотока и функции почек
- Коагулопатия. Возможное увеличение операционной кровопотери
- Бронхоспазм
- Гематотоксичность
- Реакции гиперчувствительности (аллергия)
- Синдром Рея. Проявляется тяжелой энцефалопатией, отеком мозга и поражением печени .

- **Передозировка или отравление салицилатами** 300-500 мг/кг ведет к тяжелому отравлению, а доза более 500 мг/кг является потенциально летальной
- "салицилизм": шум в ушах, оглушенность, снижение слуха, головная боль, нарушения зрения, иногда тошнота и рвота.
- одышка (как результат стимуляции дыхательного центра)
- нарушения кислотно-основного состояния (сначала респираторный алкалоз из-за потерь углекислоты, затем метаболический ацидоз вследствие угнетения тканевого обмена), полиурия, гипертермия, обезвоживание
- возрастает потребление кислорода миокардом, может развиться сердечная недостаточность, отек легких

Меры помощи при интоксикации аспирином

- Промывание желудка
- Введение активированного угля – до 15 г
- Обильное питье (молоко, сок) – до 50-100 мл/кг/сутки
- Внутривенное введение полиионных растворов (1 часть 0,9 % натрия хлорида и 2 части 10 % глюкозы)
- При коллапсе – внутривенное введение коллоидных растворов
- При ацидозе – внутривенное введение натрия бикарбоната. Не рекомендуется вводить до определения рН крови, особенно у детей, при анурии
- Внутривенное введение КСI
- Физическое охлаждение с помощью воды, но не спирта!
- Гемосорбция
- Заменное переливание крови
- При почечной недостаточности – гемодиализ

Активирующие нисходящую АНС

1. Центральный агонист α_2 -АР:
КЛОНИДИН

2. Ингибиторы обратного
нейронального захвата моноаминов:

- Антидепрессанты: **НСИОЗС и НА**
(Амитриптилин), **СИОЗС и НА**
(Венлафаксин, дулоксетин), **СИОЗС**
(Флуоксетин, пароксетин)
- **нефопам,**

3. Прочие анальгетики: **амизон**

Центральный агонист α_2 -АР - **Клонидин** (клофелин)

(препарат вводится по оболочке спинного мозга)

Механизм: стимулируя центральные α_2 -АР, тормозит проведение боли на сегментарном уровне, воздействуя на процессы модуляции боли.

Используют для подготовки больного к операции (для премедикации), во время и после нее

Нежелательные эффекты

- Сухость слизистых;
- Импотенция;
- Падения АД, брадикардия
- Седативный эффект

Антидепрессанты

Амитриптилин

Механизм. Неизбирательный ингибитор нейронального захвата норадреналина и серотонина, облегчение нервного импульса, опосредуемого НА и серотонином

Показания:

Неврогенные боли хронического характера:

- невралгии тройничного нерва,
- нейропатические (постгерпетические)
- фантомные боли,
- боль в спине,
- профилактика мигрени

Нежелательные эффекты

- Связанные с М-хбл:
- ЦНС: утомляемость, раздражительность, сонливость/ двигательное возбуждение;
- ССС: тахикардия, ортостатическая гипотензия, сердечная недостаточность;
- Эндокринная система: гинекомастия, снижение секреции АДГ, толерантности к глюкозе;
- Аллергические реакции, фотосенсибилизация.

НЕФОПАМ

Механизм. Влияет на дофаминовые, норадреналиновые и серотониновые рецепторы головного мозга.

Эффекты.

- Подавляет ноцицептивный сгибательный рефлекс;
- Снимает боль и озноб в послеоперационном периоде;
- Препятствует развитию озноба как побочного действия при в/в введении амфотерицина В пациентам с системными грибковыми инфекциями на фоне онкологической патологии.

АМИЗОН энисамиум йодид (амизон)

производное изоникотиновой кислоты, Эффективно подавляет действие вирусов гриппа и других возбудителей острых респираторных вирусных инфекций за счет непосредственного (ингибирующего) влияния на процесс проникновения вирусов через клеточную мембрану.

Обладает интерфероногенными свойствами, способствует повышению концентрации эндогенного интерферона (интерферона альфа и интерферона гамма) в плазме крови в 3-4 раза.

оказывает **противовоспалительное, жаропонижающее, анальгезирующее действие и иммуномодулирующий интерфероногенный эффект.**

- назначают с лечебной и профилактической целью при таких заболеваниях: грипп и прочие респираторные вирусные инфекции,
- используют в комплексной терапии: болевых синдромов при остеохондрозе, грыжах межпозвоночных дисков, артритов, невралгий;
- как вспомогательное средство при острых и хронических воспалительных процессах в хирургической и акушерско-гинекологической практике.

Фармакодинамика амизон

а

- **Противовоспалительное действие** является результатом стабилизации клеточных и лизосомальных мембран, торможения дегрануляции базофилов, антиоксидантного действия, нормализации уровня простагландинов, циклических нуклеотидов и энергетического обмена в очаге воспаления, а также ослабления сосудистых реакций.
- **Жаропонижающие свойства** обусловлены влиянием на терморегулирующие центры промежуточного мозга.
- **Анальгезирующий эффект** осуществляется через ретикулярную формацию ствола мозга.
- **Действие как иммуномодулятора** проявляется усилением
- *гуморального* (увеличение титра антител и эндогенного интерферона в плазме крови в 3-4 раза),
- *клеточного* (стимуляция функциональной активности Т-лимфоцитов и макрофагов) иммунитета,
- во влиянии на факторы природной антиинфекционной резистентности (уровень лизоцима),
- является активным пероральным индуктором эндогенного интерферона.

Инактивирующие восходящую НС

1. Антагонисты рецепторов NMDA-рецепторов: *кетамин, закись азота, декстрометорфан*
2. Блокаторы Na^+ каналов: *карбамазепин, оскарбазепин и др.*
3. ГАМК-ергические (воздействующие на Ca^{2+} каналы): *габапентин, прегабалин*
4. Активатор K^+ каналов: *флупиртин*
5. Антагонисты ваниллоидных рецепторов: *капсаицин*

Антагонисты рецепторов NMDA-рецепторов - **Кетамин**

(в/в инфузия в дозе 0,5-1 мг/кг в ч)

Механизм:

- **неконкурентный антагонист** возбуждающих медиаторов головного мозга глутаминовой и аспарагиновой кислот в отношении **NMDA-рецепторов** на спинальном уровне
- стимулирует освобождение энкефалинов и β -эндорфина; тормозит нейрональный захват серотонина и норадреналина

Показание

- Препятствует центральной сенситизации - интраоперационная профилактика центральной сенситизации и гипералгезии, лежащих в основе развития сильного ПБС
- Постоперационные боли
- Боли при обработке ран, ожоговых поверхностей
- Повышает анальгезирующий эффект опиоидов
- Предотвращает неэффективность опиоидов

Закись азота

Применяется ингаляционно (20 объемных %)

- для уменьшения боли при инфаркте миокарда,
- для обезболивания родов,
- в послеоперационном периоде.

Карбамазепин

Механизм: **блок потенциал-зависимых натриевых каналов**, что приводит к стабилизации мембран перевозбужденных нейронов, ингибированию возникновения серийных разрядов нейронов и снижению синаптического проведения импульсов.

Показания:

- мигрень
- нейропатические боли,
- тригеминальная невралгия
- диабетическая невропатия с болевым синдромом

Нежелательные эффекты

- **Со стороны ЦНС:** слабость в начале лечения, депрессия, нарушения сна, беспокойство, нервозность, тремор, головокружение.
- **ЖКТ:** изжога, тошнота, рвота, боли в животе, повышение активности печеночных трансаминаз, гепатит;
- **ССС (редко):** брадикардия, сердечная недостаточность;
- **Кроветворение:** лейкопения, эозинофилия;
- **Гормональные нарушения:** функции ЩЖ, увеличение массы тела, гинекомастия

ГАБАПЕНТИН, ПРЕГАБАЛИН (ЛИРИКА)

Противоэпилептические препараты, действующее вещество которых является аналогом гамма-аминобутировой кислоты (GABA).

механизм действия

- связываются с дополнительной субъединицей (α_2 -дельта-протеин) вольтаж-зависимых кальциевых каналов в центральной нервной системе.
- Уменьшают глутамат-зависимую гибель нейронов, ослабляют эффекты агонистов глутаматных рецепторов
- Увеличивают синтез ГАМК

Нежелательные эффекты: диспепсические расстройства, головокружение и сонливость.

ФЛУПИРТИН (Катадолон)

Эффекты.

Анальгезирующий. (Обезболивающий эффект сравним с опиодными анальгетикам селективно активирует потенциалнезависимые К-каналы нейронов. При этом происходит торможение активности NMDA–рецепторов;

Миорелаксирующий. Нормализует повышенный мышечный тонус, связанный с болью; связано с блокированием передачи возбуждения на мотонейроны и промежуточные нейроны, приводящее к снятию мышечного напряжения

Нейропротекторное действие связано с непрямой блокадой нейрональных кальцевых каналов и снижением внутриклеточного тока Ca^{2+}

Не развивается толерантность и зависимость;

Побочные эффекты

- **ЦНС:** головокружение, атаксия, сонливость, общая слабость; часто - головная боль, диплопия, нарушения аккомодации зрения (например, затуманивание зрения);
- **Кроветворение:** лейкопения, тромбоцитопения
- **ЖКТ:** тошнота, рвота, сухость во рту

Показания

Острый и хронический болевой синдром:

- Вследствие мышечного спазма (скелетно-мышечные боли в шее, спине, артропатии, фибромиалгия)
- При злокачественных новообразованиях;
- Первичная альгодисменорея;
- Головная боль напряжения;
- Посттравматические боли;
- Боли при травматологических/ортопедических операциях и вмешательствах

Местные анальгетики: препараты касаицина, нонивамид=ваниламид, нониловой кислоты (финалгон)

Механизм действия:

- десенситизация ваниллоидных рецепторов (снижение уровня деполяризации мембран);
- Истощение депо вещества Р в афферентных немиелинизированных С-волокнах и нарушение передачи болевых импульсов в ЦНС.

Показания: жгучие, стреляющие боли, парестезии, ревматические боли, спортивные травмы, боль вызванная чрезмерной физической нагрузкой, аллодиния.

Нежелательные эффекты: жжение в первую неделю лечения.