

# Неопиоидные анальгетики

**составитель:**

**д.м.н., доцент**

*С.В. Дьяченко*

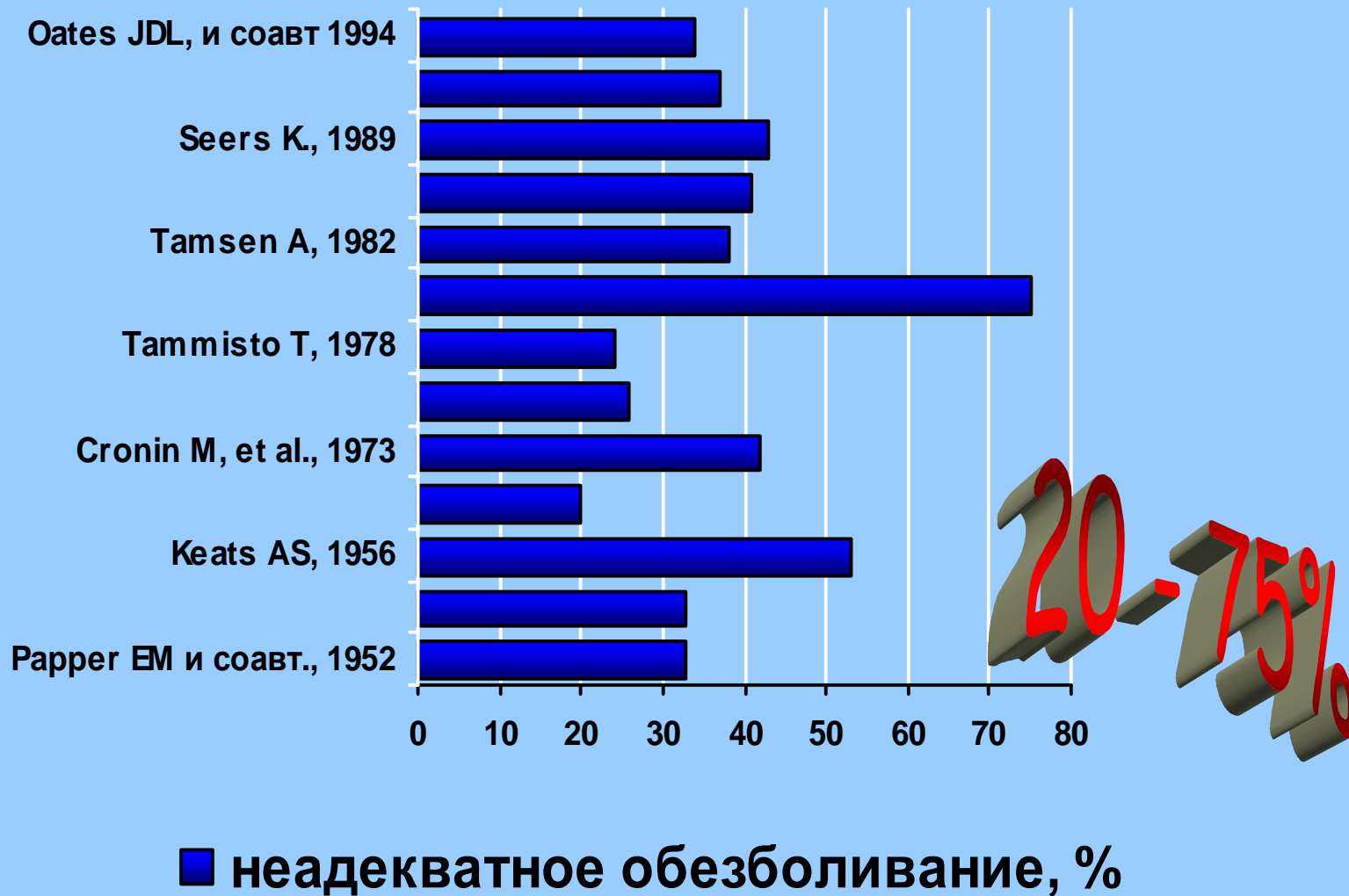
*Хабаровск, 2016*



**Самое худшее в лекарствах то,  
что любое из них тянет за собой другое**

**Хаббард Элберт**

## Боль: частота неадекватного обезболивания



# Анальгетики

Ø Пациенты, которых в послеоперационном периоде беспокоила сильная боль<sup>1,2,3</sup> - **38 to 46%**

Ø Мета-анализ 129 исследований (n =19 909)<sup>4</sup>

ü - умеренная в покое боль (>3-7см) - 29,7%

ü - сильная боль (>7см) - 10,9%

Ø Пациенты с болью > 5 (см по визуально-аналоговой шкале) - 21-31,2%<sup>5</sup>

1. Kuhn S et al. BMJ 1990;300(6741):1687-90.

2. Poisson-Salomon AS et al. La Presse Médicale 1996;25(22):1013-7.

3. Vallano A et al. Br J Clin Pharmacol 1999;47:667-73.

4. Dolin S., Cashman J. Br J Anaesth 2002; 89:409-23

5. McCutchen T.M. et al . Anesthesiology 2004; 291:1333-41

## Анальгетики

- ∅ У 30-60% пациентов сохраняется боль в течение 12 мес. после торакотомии, стернотомии, гистерэктомии, грыжесечения, операций на молочной железе
- ∅ У 20% пациентов причина хронической боли - хирургическое вмешательство (клиника боли, Шотландия)
- ∅ 3-5% пациентов беспокоит выраженный болевой синдром

# Неадекватное обезболивание приводит

- ∅ Негативное влияние на функцию жизненно важных систем организма<sup>1,2</sup>
- ∅ Стресс<sup>5</sup>
- ∅ Возрастание частоты осложнений<sup>1,3,4</sup>
- ∅ Риск психических расстройств<sup>1,4,6,7</sup>
- ∅ Затруднена реабилитация, возрастают сроки восстановления нормальной активности

1. Breivik H., Eur J Anaesthesiol 1998; 15:748-51
2. Schwann NM. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126:1261-64
3. Rauck RL. Reg Anesth 1996; 21 (6S):139-43
4. Good M., et al Outcomes Manage Nurs Pract 2001; 5:41-6
5. Chelly JE. Orthopedics 2003 Aug; 26(8 suppl): s865-71
6. Pavlin DJ et al., J Clin Anesth 2004 May; 16:200-6
7. Wu CL et al., Anesthesiology 2003; 97:1078-85
8. Feldt KS et al. Ortho Nurs 2000;19(6):35-44

# Неадекватное обезболивание

- Ø Увеличение сроков пребывания в ОРИТ и длительности госпитализации <sup>1,2,3,4</sup>
- Ø Возрастает риск повторной госпитализации <sup>5</sup>
- Ø Возможно появление хронической боли и снижение качества жизни <sup>7</sup>
- Ø Негативное отношение пациента к лечению <sup>2,7</sup>
- Ø Повышение экономических затрат <sup>7</sup>

1. Good M., et al Outcomes Manage Nurs Pract 2001; 5:41-6
2. Pavlin DJ et al., J Clin Anesth 2004 May; 16:200-6
3. Pavlin DJ et al., Anesth Anal 2002; 95:627-34
4. Chung F et al., Anesth Anal 1999; 89:1352-9
5. Wu CL et al., Anesthesiology 2002; 96(4):994-1003
6. Breivik H., Eur J Anaesthesiol 1998; 15:748-51
7. Stephens J et al., Rheumatology 2003;42suppl 3, iii40-52
8. Berry PH et al Monograph 2001

# Потенциальные осложнения болевого синдрома

- ∅ Ателектаз, пневмония, гипоксемия
- ∅ Аритмия, ишемия и инфаркт миокарда
- ∅ Медленное восстановление функции ЖКТ
- ∅ Тромбоз глубоких вен/ ТЭЛА
- ∅ Психические расстройства



# Причины неэффективной терапии боли<sup>1,2,3</sup>

∅ Организационные проблемы	<b>62.5%</b>
∅ Дефицит времени медперсонала	<b>61.9%</b>
∅ Отсутствие мотивации	<b>38.8%</b>
∅ Трудности в проведении обезболивания	<b>37.7%</b>
∅ Невозможность оценки боли	<b>37.0%</b>
∅ Недостаточные знания по проблеме	<b>30.1%</b>

1. Meissner W et al. Anaesthesist 2001;50(9):661-70.

2. Klopfenstein CE et al. Acta Anaesthesiol Scand 2000;44:58-62.

3. Nolli M et al. Acta Anaesthesiol Scand 1997;41:573-80.

# Концепция сбалансированной аналгезии



Ø «Мультимодальная аналгезия: применение нескольких болеутоляющих препаратов с целью достижения адекватного обезболивания за счет их аддитивного эффекта (или синергизма) и уменьшения частоты нежелательных явлений вследствие снижения доз и различного спектра других вызываемых ими эффектов»

Мультимодальная терапия  
включает:



# EuroPain руководство: фармакотерапия послеоперационной боли<sup>1</sup>

## Хирургические вмешательства

### «Малая» хирургия

- Грыжесечение
- Сафенэктомия
- Гинекологические операции

- Парацетамол/НПВС /слабые опиоиды
- Инфильтрационная анестезия и/или
- Периферическая блокада нервов

### «Средняя» хирургия

- Пластика тазобедренного сустава
- Гистерэктомия
- Черепно-лицевая хирургия

- Парацетамол/НПВС +
- Инфильтрационная анестезия и/или
- периферическая блокада нервов +
- системное введение опиоидов (КПА)

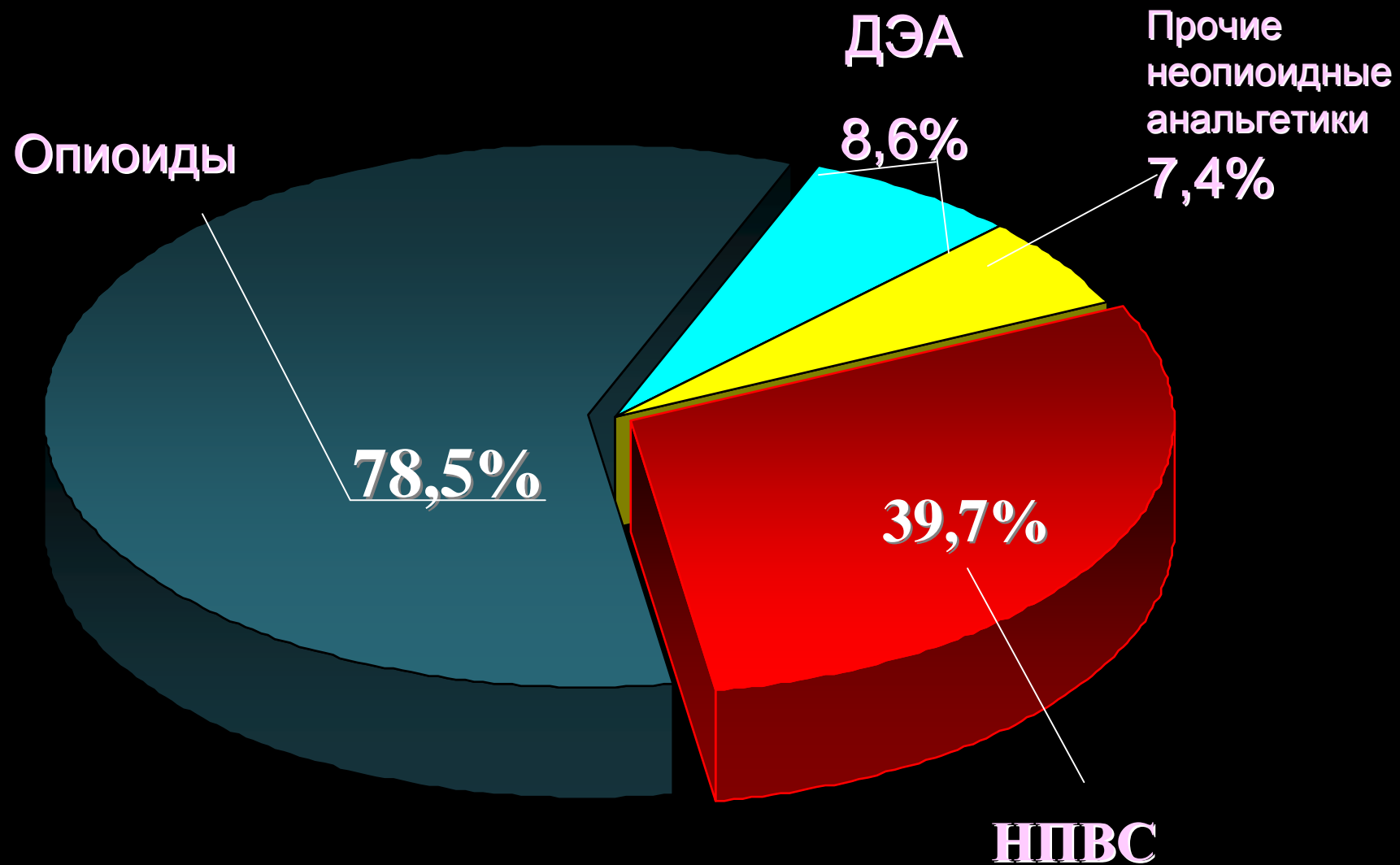
### «Большая» хирургия

- Торакотомия
- Обширные абдоминальные операции
- Операции на коленном суставе

- Парацетамол/НПВС +
- Эпидуральная анестезия +
- Опиоиды или комбинированное введение анальгетиков или системное введение опиоидов (КПА)

Обезболивание

# Частота применения различных методов обезболивания



# ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

## ПРЕИМУЩЕСТВА

- ∅ Простота использования;
- ∅ Низкая стоимость препаратов.

## НЕДОСТАТКИ

- ∅ Высокая частота побочных эффектов;
- ∅ Эффективная анальгетическая доза близка к вызывающей депрессию дыхания;
- ∅ Вероятность развития зависимости.
  - ∅ Тошнота
  - ∅ Рвота
  - ∅ Запоры
  - ∅ Задержку мочеиспускания
  - ∅ Снотворное

# АГОНИСТЫ-АНТАГОНИСТЫ

## ПРЕИМУЩЕСТВА

- ∅ Отсутствие наркотического потенциала

## НЕДОСТАТКИ

- ∅ Низкий анальгетический эффект;
- ∅ Наличие «потолочного» эффекта;
- ∅ Значительная частота побочных действий (трамадол – тошнота и рвота 50%).

## КОНТРОЛИРУЕМАЯ ПАЦИЕНТОМ АНАЛЬГЕЗИЯ

### ПРЕИМУЩЕСТВА

- ∅ Максимальная ориентация на индивидуальные потребности пациента в обезболивании;
- ∅ Облегчение труда среднего медперсонала.

### НЕДОСТАТКИ

- ∅ Во время сна пациента плазменная концентрация препарата может снизиться и он проснется от боли;
- ∅ Не может быть использована пациентами в состоянии седации;
- ∅ При неисправности устройства возможна передозировка анальгетика;
- ∅ Высокая стоимость оборудования.

# ЭПИДУРАЛЬНАЯ ОПИОИДНАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ

## ПРЕИМУЩЕСТВА

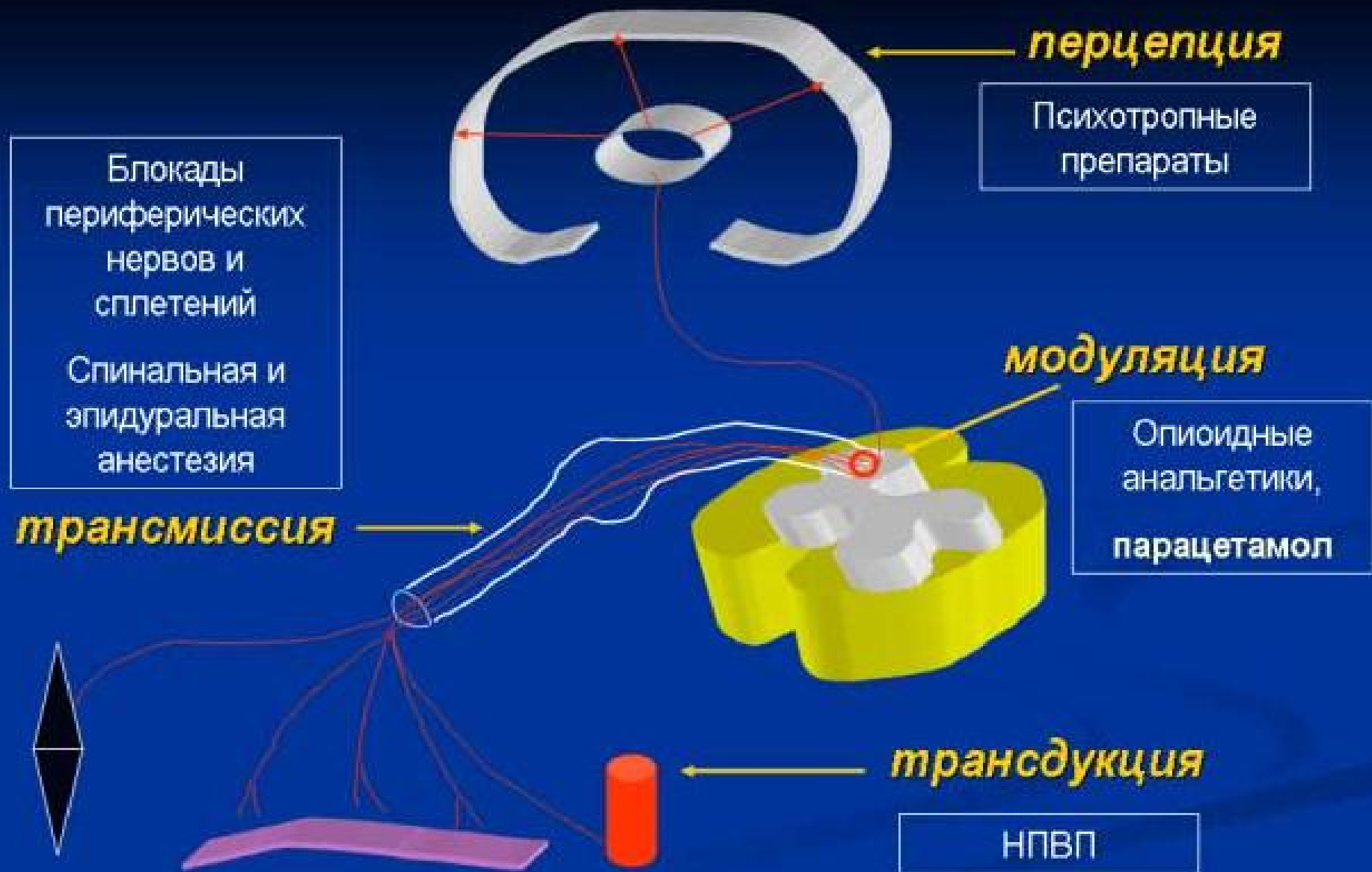
- ∅ Мощный и длительный анальгетический эффект, превосходящий КПА;
- ∅ Минимальное воздействие на симпатическую и моторную функции.

## НЕДОСТАТКИ

- ∅ Не оказывает модулирующего действия на хирургический стресс-ответ;
- ∅ Высокий риск витальных осложнений (отсроченная депрессия дыхания (0,33-4,2%).



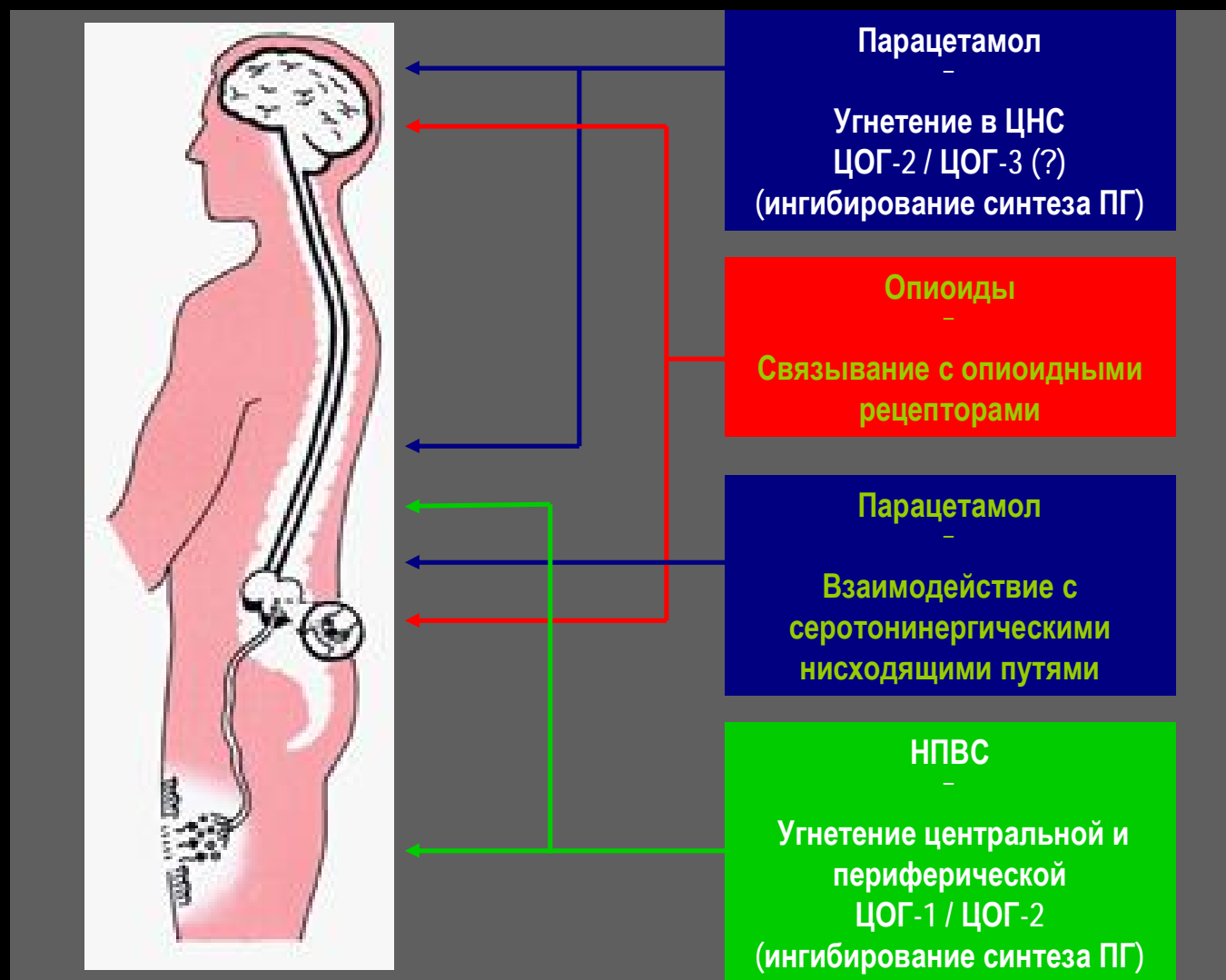
# Неопиоидные анальгетики



# Неопиоидные анальгетики

- ∅ **Трансдукция** - в зоне операционного поля высвобождается огромное количество медиаторов воспаления и боли (брадикинин, ПГ-е2 и др., которые воздействуют на болевые рецепторы, снижают порог их активации (сенситизация); формируется болевой импульс. *На этом уровне действуют НПВС.*
- ∅ **Трансмиссия** – процесс передачи сформированного болевого импульса по нервным волокнам в задние рога спинного мозга. *На этом уровне осуществляется действие региональных блокад, ЭДА.*
- ∅ **Модуляция** – в задних рогах включается антиноцептивная система (большое количество опиоидных и др. рецепторов). *На этом уровне действуют опиоиды, парацетамол.*
- ∅ **Перцепция** – болевой импульс через таламус приходит в кору головного мозга, где формируется осознанное восприятие боли. *На этом уровне действуют опиоиды, парацетамол психотропные средства.*

# Механизмы действия болеутоляющих средств<sup>1,2,3,4</sup>



1. D'Amours RH et al. JOSPT 1996;24(4):227-36.
2. Piguet V et al. Eur J Clin Pharmacol 1998;53:321-4.
3. Pini LA et al. JPET 1997;280(2):934-40.
4. Simmons DL et al. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:3275-80

# НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ - ЭТО болеутоляющие ЛС, ингибирующие циклооксигеназу.

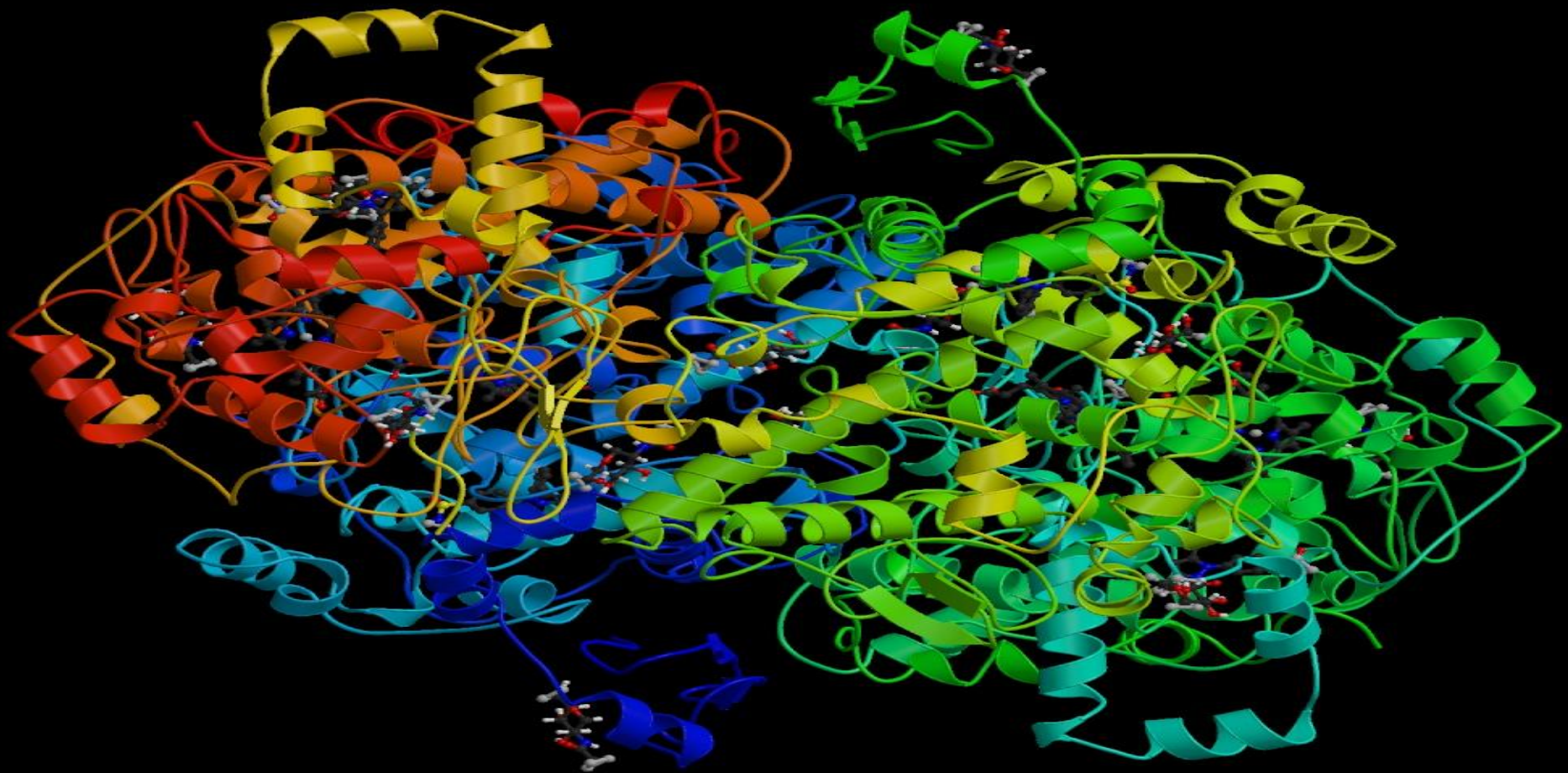
В отличие от наркотических анальгетиков - они

∅ не вызывают лекарственной зависимости,

∅ не угнетают дыхательный и кашлевой центры.

∅ В РФ доля НПВС – до 30% фарм.рынка.

# Циклооксигеназа



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

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

# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НПВС



# 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>	Расслабление артериол, 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
ПГФ <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, антиагрегантный эффект
ТХА <sub>2</sub>	TP	Сужение сосудов, агрегация тромбоцитов

# ИЗОФЕРМЕНТЫ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ

- ∅ ЦОГ-1 (конституитивный) постоянно присутствует в клетках и регулирует синтез цитопротективных ПГ (тромбоксан А<sub>2</sub> - тромбоцитами, простаглицлин - клетками эндотелия и слизистой оболочки ЖКТ, ПГЕ<sub>2</sub> и простаглицлин - почками и др.
- ∅ ЦОГ-2 (индуцибельный) в норме присутствует в ничтожных количествах, но в очаге воспаления бурно нарастает (возрастает в 50 раз), индуцируя образование ПГ, вовлеченных в воспаление, клеточную пролиферацию и деструкцию.
- ∅ ЦОГ-3 преимущественно экспрессируется в тканях коры головного мозга определяют анальгетическую и жаропонижающую активность.



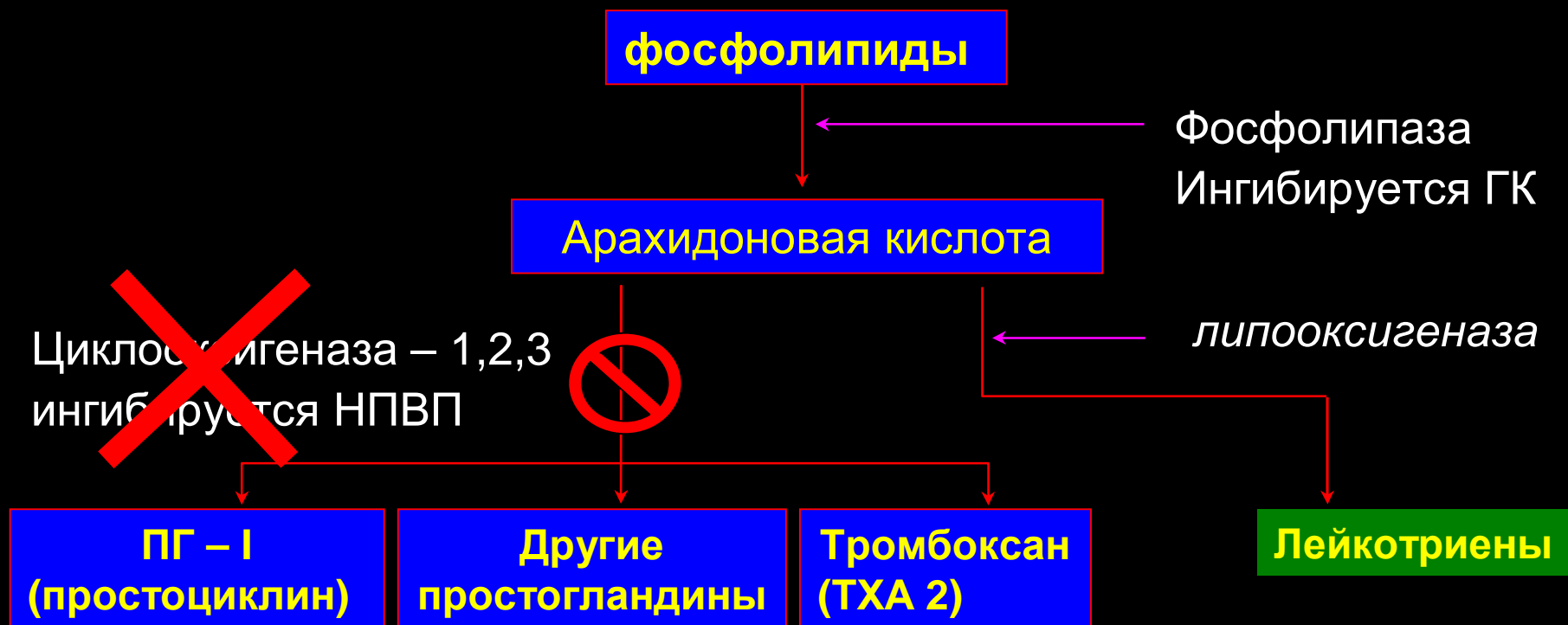
# ФАРМАКОДИНАМИКА НПВС

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

# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ



# Классификация НПВП в зависимости от селективности к изоферментам ЦОГ:

- ∅ Неселективные **ингибиторы ЦОГ** - большинство НПВС;
- ∅ **Селективные ингибиторы ЦОГ – I:**  
*ацетилсалициловая кислота в дозе 75 – 125 мг/сут.*
- ∅ Селективные **ингибиторы ЦОГ–II:** *мелоксикам, нимесулид;*
- ∅ Избирательные **ингибиторы ЦОГ- II:** *коксибы;*
- ∅ **Селективные ингибиторы ЦОГ– III:** *парацетамол, метамизол.*

# КЛАССИФИКАЦИЯ НПВС (по химической структуре и активности).

## I группа - НПВС с выраженной противовоспалительной активностью.

<i>Салицилаты</i>	<p><b>а) ацетилированные:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ацетилсалициловая кислота (АСК);</li><li>- лизинмоноацетилсалицилат (аспизол, ласпал);</li></ul> <p><b>б) неацетилированные:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- салицилат натрия;</li><li>- холинсалицилат (сахол);</li><li>- салициламид;</li><li>- долобид (дифлунизал);</li><li>- дисалцид;</li><li>- трилисат.</li></ul>
<i>Пиразолидины</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- азапропазон (реймокс);</li><li>- клофезон;</li><li>- фенилбутазон (бутадион);</li><li>- оксифенилбутазон.</li></ul>
<i>Производные индолуксусной кислоты</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- индометацин (метиндол);</li><li>- сулиндак (клинорил);</li><li>- этодалак (лодин);</li></ul>

**КЛАССИФИКАЦИЯ НПВС (по химической структуре и активности).**  
**I группа - НПВС с выраженной противовоспалительной активностью.**

<i>Производные фенилуксусной кислоты</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- диклофенак натрия (ортофен, вольтарен);</li><li>- диклофенак калия (вольтарен – рапид);</li><li>- фентиазак (донорест);</li><li>- лоназалак кальция (ирритен).</li></ul>
<i>Оксикамы</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- пироксикам (роксикам);</li><li>- теноксикам (теноктин);</li><li>- мелоксикам (мовалис);</li><li>- лорноксикам (ксефокам).</li></ul>
<i>Алканоны</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- набуметон (релифекс).</li></ul>
<i>Производные пропионовой кислоты</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- ибупрофен (бруфен, нурофен, солпафлекс);</li><li>- напроксен (напросин);</li><li>- натриевая соль напроксена (апранакс);</li><li>- кетопрофен (кнавон, профенид, орувель);</li><li>- флурбипрофен (флугалин);</li><li>- фенопрофен (фенопрон);</li><li>- фенбуфен (ледерлен);</li><li>- тиапрофеновая кислота (сургам).</li></ul>

## II группа - НПВС со слабой противовоспалительной активностью.

<i>Производные антраниловой кислоты (фенаматы)</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- мефенамовая кислота (помстал);</li><li>- меклофенамовая кислота (мекломет);</li><li>- нифлумовая кислота (доналгин, нифлурил);</li><li>- морнифлумат (нифлурил);</li><li>- толфенамовая кислота (клотам).</li></ul>
<i>Пиразолоны</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- метамизол (анальгин);</li><li>- аминофеназон (амидопирин);</li><li>- пропифеназон.</li></ul>
<i>Производные парааминофенола</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- фенацетин;</li><li>- ацетаминофен (парацетамол).</li></ul>
<i>Производные гетероарилуксусной кислоты</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- кеторолак (кеторол);</li><li>- толметин (толектин).</li></ul>
<i>Разные</i>	<ul style="list-style-type: none"><li>- проквуазон (биаризон);</li><li>- бензидамин (тантум);</li><li>- нимесулид (месулид, найз);</li><li>- целекоксиб (целебрекс).</li></ul>

## *Фармакологические эффекты*

- ∅ Противовоспалительный эффект
- ∅ Анальгезирующий эффект
- ∅ Жаропонижающий эффект
- ∅ Антиагрегационный эффект
- ∅ Влияние на иммунную систему

# Анальгезирующий эффект

Центральное анальгезирующее действие обусловлено:

- 1. Действуют на таламические центры болевой чувствительности (локальная блокировка ПГ-E2, F2a в ЦНС), которое приводит к торможению проведения болевых импульсов к коре.**
- 2. Способностью оказывать центральное воздействие на уровне задних столбов спинного мозга путём ингибирования деполяризации нейронов задних столбов;**
- 3. Способностью селективно блокировать рецепторы NMDA путём подавления деполяризации ионных каналов, оказывая, таким образом, прямое и быстрое действие на трансмиссию боли.**



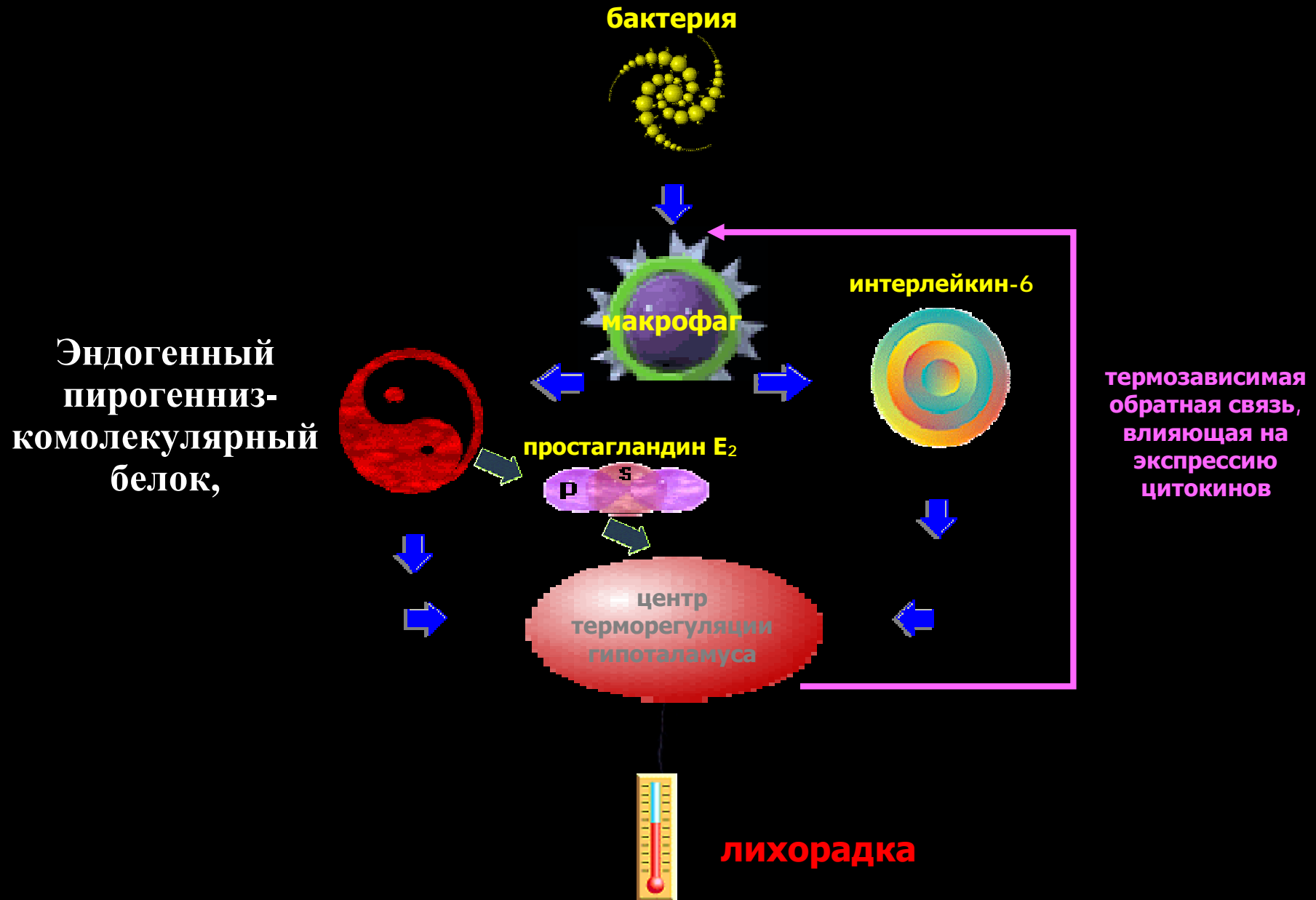
# Жаропонижающий эффект

- ∅ Пусковым звеном гипертермической реакции являются экзогенные пирогены (бактерии, вирусы, токсины, аллергены, медикаменты), которые, попадая в организм, влияют на тепловой центр гипоталамуса посредством медиаторов лихорадки.
- ∅ Первым и наиболее важным является эндогенный пироген - низкомолекулярный белок, вырабатываемый лейкоцитами (моноцитами, макрофагами) после активации их лимфокинами.
- ∅ Эндогенный пироген является специфическим для лихорадки и действует на термочувствительные нейроны преоптической области гипоталамуса, где с участием серотонина индуцируется синтез ПГ-Е1, Е2.

## Жаропонижающий эффект

- ∅ ПГ-Е, как ингибитор фосфодиэстеразы, вызывает накопление ц.АМФ в термочувствительных клетках, что способствует повышенному поступлению Са в клетки. Этот процесс ведет к повышению чувствительности клеток к ацетилхолину и увеличению их электрической активности.
- ∅ Возбуждение передается нервным клеткам заднего гипоталамуса, что приводит с одной стороны к интенсификации теплопродукции, а с другой - периферической вазоконстрикции и уменьшению теплоотдачи, что в целом ведет к лихорадке.

# Схема развития лихорадочной реакции



## Жаропонижающий эффект

- Ø *Сущность жаропонижающего действия НПВС сводится к торможению передачи возбуждения в ядрах гипоталамуса, что установлено электрофизиологически и биохимически.*
- Ø **Нарушением синтеза простагландинов и уменьшением их пирогенного действия на центр терморегуляции, расположенный в гипоталамусе. Особенно активным пирогеном является простагландин E.**

## Показание к применению

- ∅ 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.

## 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 НПВС

**НПВС гастропатии** особенно АСК, Индометацин и Пироксикам - эрозии у 20%.

## Улучшение переносимости:

- ∅ Прием селективных ингибиторов ЦОГ-2: Мелоксикам, Нимесулид, Целекоксиб
- ∅ Прием синтетического аналога простагландина E1 (стимулятор синтеза защитной слизи) - Мизопростол, Сайтотек

## Менее эффективны:

- ∅ Снижение дозы (АСК - по 325 мг)
- ∅ Модифицированные НПВС с NO
- ∅ Модификации способа введения - кишечнорастворимые формы, ректально, местно или парентерально, запивание содой, слизями и т.д.

# Относительный риск развития желудочных кровотечений (Garcia-Rodrigues L.A. et al., 1998).

Препарат	Относительный риск желудочных кровотечений
Ибупрофен	2,1
Диклофенак	2,7
Кетопрофен	3,2
Напроксен	4,3
Нимесулид	4,4
Индометацин	5,5
Пироксикам	9,5
Кеторолак триметамин	24,7

Garcia-Rodriguez L. A., Cattaruzzi C., Troncon M. G., Agostini L.  
Risk of hospitalisation for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac,  
other nonsteroidal anti-inflammatory drugs,  
calcium antagonists, and other antihypertensive drugs.  
Arch Intern Med, 1998; 158: 33-9.



Слизистая желудка  
после лечения  
неселективными  
НПВП



Слизистая желудка  
после лечения  
Ациклофенаком  
(>ЦОГ-2)



Слизистая желудка  
(электронный микроскоп)



Цог-2 зависимые ПГ участвуют в заживления язв и эрозий ЖКТ,  
приём селективных НПВП *увеличивает* время регенерации .

# Побочные эффекты НПВС

## Токсическое действие на почки

- Ø **Блокада синтеза ПгЕ2 и простаглицина - сужение сосудов почек и снижение почечного кровотока** особенно - Парацетамол (чаще 1 таблетки в день), Индометацин, Фенилбутазон
- Ø **Прямое раздражение ткани почек** особенно АСК - интерстициальный нефрит
- Ø **Задержка выведения мочевой кислоты** особенно АСК - в суточной дозе до 4 г. В большей дозе АСК оказывает обратный эффект - урикозурическое действие

## Побочные эффекты НПВС

- ∅ **Анемия** особенно Индометацин, Метамизол, реже АСК - лейкопения, агранулоцитоз
- ∅ **Аллергия, Бронхоспазм - блокада синтеза ПгЕ1** (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

# Побочные эффекты НПВС

## Токсическое действие на ЦНС

- ∅ Прямое токсическое действие (судороги, снижение слуха) - особенно - Ацетилсалициловая кислота (смертельная доза - более 500 мг/кг одномоментно)
- ∅ 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

## Противопоказания к применению НПВС

- ∅ 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)

# 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

# Комбинации НПВС

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)

## Нежелательные лекарственные взаимодействия НПВП и других препаратов у пожилых (Насонов Е.Л., 1999).

Препараты	Механизм
<i>Гипотензивные:</i> -Бета-блокаторы -Ингибиторы АПФ -Диуретики	Индусируют вазоконстрикцию, задерживают соль и жидкость, вызывают гиперкалиемию
Противосудорожные	Подавляют метаболизм
Гипогликемические	Подавляют метаболизм, усиливают гипогликемический эффект
Непрямые антикоагулянты	Ингибируют метаболизм
Дигоксин	Подавляют почечный клиренс, увеличивают уровень дигоксина
Метотрексат	Интерферируют с метаболизмом, увеличивают токсичность метотрексата
Аспирин	Повышают риск кровотечений



## Комбинации НПВС

Для потенцирования анальгетического эффекта к НПВС обычно добавляют:

- ∅ Спазмолитики: миотропного типа действия - Папаверин  
М-холинолитики - Атропина сульфат
- ∅ Противоаллергические (антигистаминные) средства  
Дифенгидрамин
- ∅ Средства, улучшающие транспорт НПВС через ГЭБ в мозг и тонизирующие мозговые сосуды - Кофеин, Алкалоиды спорыньи
- ∅ Витамины - Аскорбиновая кислота
- ∅ «Типичные» комбинации - Баралгин, Пенталгин, Аскофен, Реопирин, «Литическая смесь»

# **ПАРАЦЕТАМОЛ** (Калпол, Лекабол, Мексален, Панадол, Эффералган)

- ∅ Парацетамол (в некоторых странах имеет генерическое название ацетаминофен) - активный метаболит фенаcetина.**
- ∅ Если не рекомендуется использовать аспирин, следующим лекарством выбора будет парацетамол, "вероятно, чуть менее эффективное", но "очень хорошо переносимое альтернативное лекарство".**

# ПАРАЦЕТАМОЛ

- ∅ Больше подавляет синтез ПГ в центральной нервной системе, чем в периферических тканях.
- ∅ Селективный ингибитор циклоксигеназы III, поэтому оказывает преимущественно "центральное" анальгезирующее и жаропонижающее действие и у него отсутствует противовоспалительная активность.

# ПАРАЦЕТАМОЛ

## Фармакокинетика

- ∅ Парацетамол хорошо всасывается при приеме внутрь и ректальном введении.
- ∅ *Максимальная концентрация в крови развивается через 0,5-2 часа после приема.*
- ∅ У вегетарианцев всасывание парацетамола в желудочно-кишечном тракте значительно ослаблено.

# ПАРАЦЕТАМОЛ

## Фармакокинетика

- ∅ *Препарат метаболизируется в печени в 2 стадии: сначала под действием ферментных систем цитохрома Р-450 образуются промежуточные гепатотоксичные метаболиты, которые затем расщепляются при участии глутатиона.*
- ∅ *Менее 5% введенного парацетамола экскретируется в неизмененном виде почками.*
- ∅ *Период полувыведения - 2-2,5 часа.*
- ∅ *Продолжительность действия - 3-4 часа.*

# ПАРАЦЕТАМОЛ

## Нежелательные реакции

- ∅ Парацетамол считается одним из наиболее безопасных НПВС.
- ∅ Так, в отличие от аспирина, он не вызывает синдром Рея, не обладает гастротоксичностью, не влияет на агрегацию тромбоцитов.
- ∅ В отличие от метамизола и фенилбутазона не вызывает агранулоцитоз и апластическую анемию.
- ∅ Аллергические реакции на парацетамол наблюдаются редко.

# ПАРАЦЕТАМОЛ

- ∅ При длительном приеме парацетамола более 1 таблетки в день (1000 и более таблеток за жизнь) вдвое увеличивается риск развития тяжелой анальгетической нефропатии, приводящей к терминальной почечной недостаточности.
- ∅ В основе лежит нефротоксическое действие метаболитов парацетамола, особенно параминофенола, который накапливается в почечных сосочках, связывается с SH-группами, вызывая тяжелые нарушения функции и структуры клеток, вплоть до их гибели.
- ∅ Не следует считать его "абсолютно безопасным" препаратом.

# ПАРАЦЕТАМОЛ

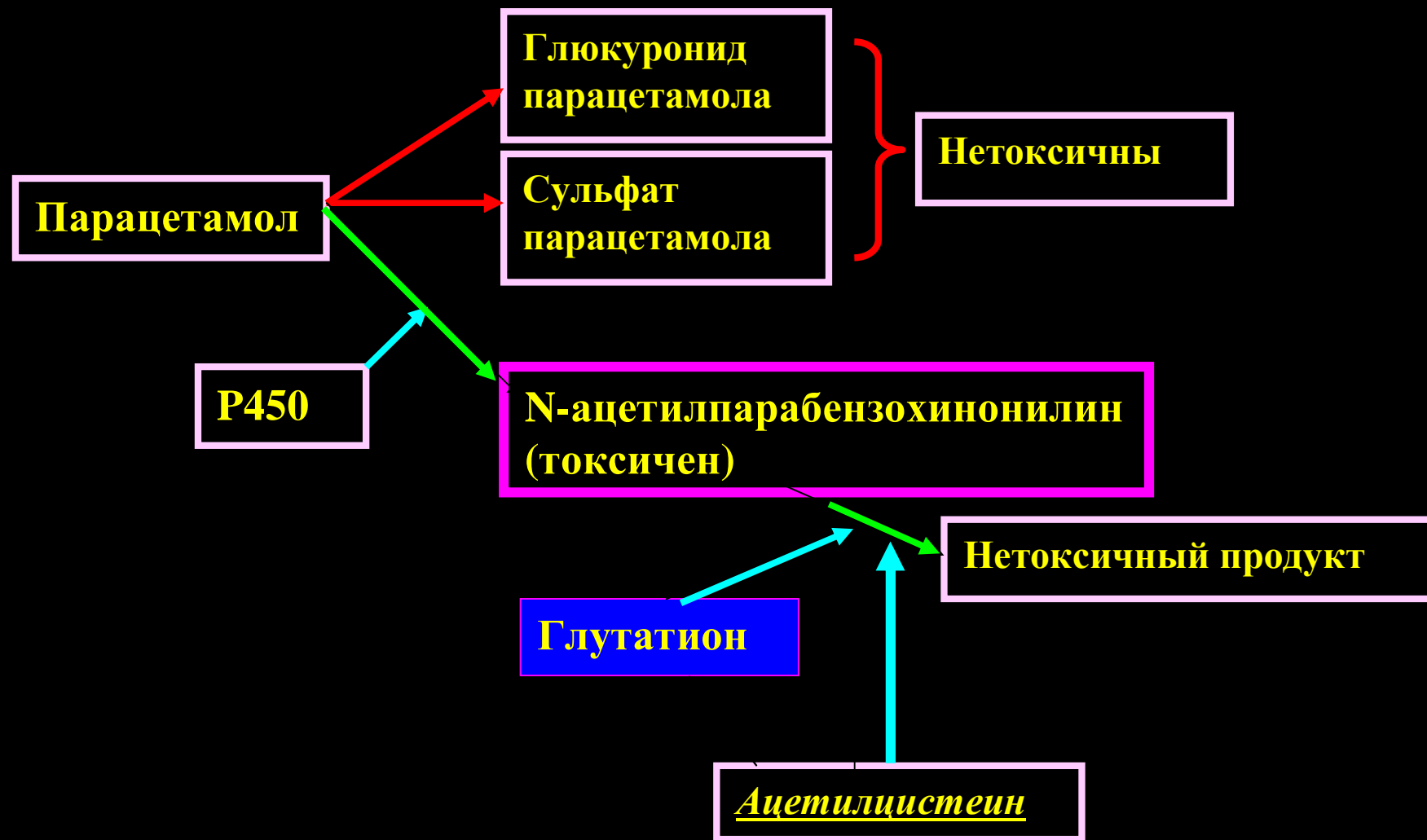
Ø **Следует также помнить о**  
*гепатотоксичности парацетамола*  
**при приеме в очень больших (!)**  
**дозах.**



# ПАРАЦЕТАМОЛ

- Ø Одновременный прием его в дозе более 10 г у взрослых или более 140 мг/кг у детей ведет к отравлению, сопровождающемуся тяжелым поражением печени.
- Ø Причина - истощение запасов глутатиона и накопление промежуточных продуктов метаболизма парацетамола, обладающих гепатотоксическим действием.
- Ø Подобная картина может наблюдаться и при приеме обычных доз препарата в случае сопутствующего применения индукторов ферментов цитохрома P-450, а также у алкоголиков.
- Ø Накопление токсичных метаболитов парацетомола, может провоцировать нефротоксичность, в связи с накоплением последних в почечных сосочках, связывается с SH-группами, вызывая тяжелые нарушения функции и структуры клеток, вплоть до их гибели.

# Гепатотоксичность парацетмола



# ПАРАЦЕТАМОЛ

## Нежелательные реакции

- ∅ В США за десятилетний период с 1976 по 1985 гг. были получены сообщения о более 11000 случаев возможной подозреваемой передозировки парацетамола.
- ∅ По оценкам, отравление парацетамолом составляет 5% от общего числа лекарственных отравлений в США и Великобритании.
- ∅ В 1986 г. 200 людей в Великобритании приняли чрезмерную дозу парацетамола.
- ∅ Достаточно лишь 20-30 таблеток (10-15 г) парацетамола, чтобы вызвать потенциально смертельное поражение печени.

# ПАРАЦЕТАМОЛ

Симптоматика отравления  
разделяется на 4 стадии.

Стадия 1.

Ø Первые 12-24 часа. Легкие симптомы раздражения ЖКТ. Пациент не чувствует себя больным.

Стадия 2.

Ø 2-3 день. Симптомы со стороны ЖКТ, особенно тошнота и рвота, увеличением АСТ, АЛТ, билирубина, протромбинового времени.

# ПАРАЦЕТАМОЛ

Симптоматика отравления разделяется на 4 стадии.

Стадия 3.

Ø 3-5 день. Неукротимая рвота, высокие значения АЛТ, АСТ, билирубина, признаки печеночной недостаточности.

Стадия 4.

Ø Спустя 5 дней. Восстановление функции печени, или смерть от печеночной недостаточности.

## МЕРЫ ПОМОЩИ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ПАРАЦЕТАМОЛОМ

- ∅ Необходимо иметь в виду, что форсированный диурез при отравлении парацетамолом малоэффективен и даже опасен, перитонеальный диализ и гемодиализ неэффективны.
- ∅ Ни в коем случае нельзя применять антигистаминные препараты, глюкокортикоиды, фенобарбитал и этакриновую кислоту, которые могут оказать индуцирующее влияние на ферментные системы цитохрома Р-450 и усилить образование гепатотоксичных метаболитов.

## МЕРЫ ПОМОЩИ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ПАРАЦЕТАМОЛОМ

- Ø Промывание желудка.
- Ø Введение активированного угля.
- Ø Вызывание рвоты.
- Ø Ацетилцистеин (является донатором глутатиона) внутрь 20% раствор.
- Ø Глюкоза внутривенно
- Ø Витамин к (фитоменадион) - внутримышечно 1-10 мг, нативная плазма, факторы свертывания крови (при 3-кратном увеличении протромбинового времени).

# ПАРАЦЕТАМОЛ

## Показания

- Ø В настоящее время парацетамол рассматривается как **эффективный** анальгетик и антипиретик для широкого применения.
- Û Головная боль
- Û Менструальная боль
- Û Скелетно-мышечная боль (слабая)
- Û Входит в состава различных комбинаций с кодеином или кофеином
  
- Ø Он в первую очередь рекомендуется при наличии противопоказаний к аспирину и другим НПВС: у больных бронхиальной астмой, у лиц с язвенным анамнезом, у детей с вирусными инфекциями.
- Ø По анальгезирующей и жаропонижающей активности парацетамол близок к аспирину.



## ПАРАЦЕТАМОЛ

- ∅ В отношении суточных доз парацетамола существуют большие расхождения.
- ∅ В основном рекомендуются дозы от 30 мг/кг/сутки (Франция) до 65 мг/кг/сутки (США и ряд других стран).
- ∅ Суточная доза парацетамола в России – 60 мг/кг, так что 2-4 разовые дозы в день не вызывают риска гепатотоксического эффекта.

## ПАРАЦЕТАМОЛ

- ∅ **Разовая доза парацетамола 10-15 мг/кг внутрь рекомендована ВОЗ, при этом его уровень в крови лишь незначительно (и не у всех детей) превышает нижнюю границу "жаропонижающего" диапазона (10-20 мкг/мл).**
- ∅ **Меньшие дозы препарата не дают жаропонижающего эффекта.**

## МЕТАМИЗОЛ (Анальгин, Баралгин М, Новалгин)

- ∅ В некоторых странах используется под генерическим названием дипирон.
- ∅ Несмотря на структурное сходство с фенилбутазоном, обладает значительно меньшим противовоспалительным действием.
- ∅ Это объясняется слабым влиянием метамизола на синтез ПГ а очагах воспаления.

## МЕТАМИЗОЛ (Анальгин, Баралгин М, Новалгин)

- Ø **Обладает** выраженным анальгезирующим эффектом, который обусловлен, преимущественно, центральными механизмами, в частности, **нарушением проведения болевых импульсов в спинном мозге.**
- Ø **В отличие от других НПВС** обладает спазмолитической активностью.

# МЕТАМИЗОЛ (Анальгин, Баралгин М, Новалгин)

## Фармакокинетика

- Ø Быстро и практически полностью всасывается.
- Ø Максимальная концентрация в крови развивается через 1-2 часа.
- Ø Период полувыведения - 2,5 часа.

## Нежелательные реакции

- Ø Необходимо помнить об опасности развития гематологических осложнений, свойственных всем пиразолонам и пиразолидинам, и соблюдать меры предосторожности.

# МЕТАМИЗОЛ (Анальгин, Баралгин М, Новалгин)

## Показания

- ∅ Применяется как анальгетик и антипиретик.
- ∅ Для оказания быстрого эффекта вводится парентерально.

# МЕТАМИЗОЛ (Анальгин, Баралгин М, Новалгин)

## Дозировка

### Взрослые:

Ø внутрь по 0,5-1 г 3-4 раза в день,  
внутримышечно или внутривенно по 2-5  
мл 50% р-ра 2-4 раза в день.

### Дети:

Ø по 5-10 мг/кг 3-4 раза в день.

Ø При гипертермии: внутривенно или  
внутримышечно в виде 50% р-ра: до 1  
года - 0,01 мл/кг, старше 1 года - 0,1  
мл/год жизни на одно введение.

# МЕТАМИЗОЛ (Анальгин, Баралгин М, Новалгин)

Формы выпуска:

∅ таблетки по 100 и 500 мг;

∅ ампулы по 1 мл 25% р-ра, 1 и 2 мл 50% р-ра;

∅ капли, сироп, свечи.



## ИБУПРОФЕН (Бруфен, нурофен)

- ∅ По силе противовоспалительного действия уступает многим другим препаратам I группы.
- ∅ Однако при приеме ибупрофена в суточных дозах 1200 мг и выше достигается удовлетворительный противовоспалительный эффект.
- ∅ Анальгезирующее и жаропонижающее действия преобладают над противовоспалительной активностью.

## ИБУПРОФЕН (Бруфен, нурофен)

### Фармакокинетика

- ∅ Максимальная концентрация в крови развивается через 1-2 часа после приема внутрь.
- ∅ Быстро метаболизируется и выводится из организма.
- ∅ Период полувыведения 1,8-2,5 часа, в силу этого, анальгетический и жаропонижающий эффекты поддерживаются до 8 часов.

## ИБУПРОФЕН (Бруфен, нурофен)

- ∅ Достоинством препарата является хорошая переносимость, редкое развитие нежелательных реакций.
- ∅ Он является одним из наименее гастротоксичных среди НПВС.

## ИБУПРОФЕН (Бруфен, нурофен)

Показания к применению

∅ Применяется чаще как анальгетик и жаропонижающее.

∅ Возможно использовать при легких вариантах течения ревматоидного артрита, остеоартрозах.

## ИБУПРОФЕН (Бруфен, нурофен)

*Режим дозирования*

Взрослые:

∅ по 400-600 мг 3-4 раза в день, препараты «ретард» - по 600-1200 мг 2 раза в день.

Дети:

∅ 20-40 мг/кг/день в 2-3 приема.

∅ С 1995 года в США ибупрофен разрешен для безрецептурного применения у детей старше 2 лет при лихорадке и болевом синдроме по 7,5 мг/кг до 4 раз в день, максимально - 30 мг/кг/день.

## ИБУПРОФЕН (Бруфен, нурофен)

*Формы выпуска:*

∅- таблетки по 200, 400 и 600 мг;

∅- таблетки "ретард" по 600, 800 и 1200 мг;

∅- крем, 5%.

# Неопиоидные препараты центрального действия с анальгетической активностью:

- ∅ Антидепрессанты - Амитриптилин (триптизол)
- ∅ Противосудорожные - Карбамазепин, фенитоин, этосуксимид, триметин, габапентин.
- ∅ Активаторы альфа-2-рецепторов - Клонидин.

Смотри соответствующие лекции

A close-up, profile photograph of a woman with her hair pulled back, looking down and resting her head against a light-colored wall. She is wearing a black lace top and a gold heart-shaped earring. The background is softly blurred, showing a window with two glowing lights.

**Везде хорошо,  
когда тебе неплохо,  
и везде плохо, когда тебе нехорошо**

**Матюшов Геннадий**