

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ

1. КЛАССИФИКАЦИЯ НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ
2. ФАРМАКОДИНАМИКА
 - 2.1 Механизм действия
 - 2.2 Основные эффекты
3. ФАРМАКОКИНЕТИКА
4. ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ
5. ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Реферат посвящен ненаркотическим анальгезирующим средствам.

В народной медицине для снятия боли и жара издавна использовали кору ивы. Впоследствии установили, что активным ингредиентом коры ивы является салицин, который при гидролизе превращается в салициловую кислоту. Ацетилсалициловая кислота была синтезирована еще в 1853 году, но она не применялась в медицине до 1899 года, пока не были накоплены данные по ее эффективности при артрите и хорошей переносимости. И только после этого появился первый препарат ацетилсалициловой кислоты, который ныне известен во всем мире как Аспирин. С тех пор синтезировано множество соединений различной химической природы, которые подавляют болевые ощущения без нарушения (потери) сознания. Эти средства называются анальгетиками (от греческого "algos" - боль). Те из них, которые не вызывают пристрастия и в терапевтических дозах не угнетают деятельность мозга, называются ненаркотическими анальгетиками.

Ненаркотические анальгетики - группа лекарственных средств, наиболее часто назначаемых для снятия боли. В отличие от наркотических анальгетиков при их использовании не возникают привыкание и лекарственная зависимость, они не влияют на основные функции центральной нервной системы в период бодрствования (не вызывают сонливости, эйфории, заторможенности, не снижают реакций на внешние раздражители и т.п.). Поэтому ненаркотические анальгетики находят самое широкое применение при головной и зубной боли, невралгиях, миалгиях, миозитах и многих других заболеваниях, сопровождающихся болевыми ощущениями. Как при использовании ненаркотических анальгетиков, так и содержащих их средств необходимо принимать во внимание, что не все из них абсолютно безвредны.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП/НПВС) - эти препараты обладают наряду с четко выраженным анальгезирующим действием и противовоспалительной активностью.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Таблица 1

Классификация ненаркотических анальгетиков (по химическому строению)

№п/п

Группа НПВС

Препараты

1

Производные салициловой кислоты

Ацетилсалициловая кислота; салицилаты

2

Производные пиразолона

Метамизол(Анальгин); Фенилбутазон (Бутадион)

3

Производные аминифенола (анилина)

Парацетамол (Панадол, Эффералган)

4

Производные арилалкановых кислот:

-фенилуксусной кислоты

Диклофенак натрий (Ортфен, Вольтарен)

-фенилпропионовой кислоты

Ибупрофен, Кетопрофен

-нафтилпропионовой кислоты

Напроксен

5

Производные индолуксусной кислоты

Индометацин (Метиндол)

6

Производные гетероарилуксусной кислоты

Кеторолак (Кетанов)

7

Препараты других химических групп

- оксикамы

Пироксикам, Мелоксикам (Мовалис)

- изоникотиновой кислоты

Амизон

- сульфонанилида

Нимесулид, Найз

- коксибы

Целекоксиб (Целебрекс), Эторикоксиб

2. ФАРМАКОДИНАМИКА

2.1 Механизм действия

Главным и общим элементом механизма действия НПВС является угнетение синтеза простагландинов (ПГ) из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ПГ-синтетазы) (рис.1).

Рис.1 Механизм действия НПВС

ПГ имеют разностороннюю биологическую активность:

а) являются медиаторами воспалительной реакции: вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию, миграцию лейкоцитов и другие эффекты (в основном ПГ-E2 и ПГ-I2);

б) сенсibiliзируют рецепторы к медиаторам боли (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог болевой чувствительности;

в) повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов (интерлейкина-1 и других), образующихся в организме под влиянием микробов, вирусов, токсинов (главным образом - ПГ-E2).

В последние годы было установлено, что существуют, как минимум, два изофермента циклооксигеназы, которые ингибируются НПВС:

- ЦОГ-1 - контролирует выработку ПГ, регулирующих целостность слизистой оболочки ЖКТ, функцию тромбоцитов и почечный кровоток.

- ЦОГ-2 - участвует в синтезе ПГ при воспалении. ЦОГ-2 в здоровых тканях в нормальных условиях отсутствует, а образуется под действием некоторых тканевых факторов (цитокины и др.), запускающих воспалительную реакцию.

В связи с этим предполагается, что противовоспалительное действие НПВС обусловлено ингибированием ЦОГ-2, а их нежелательные реакции - ингибированием ЦОГ, классификация НПВС по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы (таблица 2)

Таблица 2

Классификация НПВС по селективности в отношении различных форм ЦОГ

Селективность

Препараты

Селективные ингибиторы ЦОГ-1

кислота ацетилсалициловая в малых дозах

Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2

кислота ацетилсалициловая в высоких дозах; Пироксикам; Диклофенак и др.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2

Мелоксикам, Нимесулид, Целекоксиб, Эторикоксиб

- селективные ингибиторы ЦОГ-1. Данная группа небольшая, так как практически все препараты, воздействующие на ЦОГ-1, затрагивают в различной степени и ЦОГ-2. Примером служит ацетилсалициловая кислота в небольшой дозировке.
- неселективные ингибиторы (блокаторы) ЦОГ-1 и ЦОГ-2 - воздействуют сразу на оба типа ферментов. Эти препараты блокируют ферменты ЦОГ-1, которые, в отличие от ЦОГ-2, постоянно находятся в нашем организме, выполняя различные важные функции. Поэтому воздействие на них может сопровождаться различными побочными эффектами, а особое негативное влияние оказывается на желудочно-

кишечный тракт. Сюда относится большинство классических НПВП.

· селективные ингибиторы ЦОГ-2. Данная группа воздействует лишь на ферменты, которые появляются при наличии определенных патологических процессов, например воспаления. Прием таких препаратов считается более безопасным и предпочтительным. Они не сказываются так негативно на ЖКТ, но при этом нагрузка на сердечно-сосудистую систему идет больше (могут повышать давление).

2.2 Основные эффекты

Таблица 3

Терапевтические (лечебные)

Терапевтические / нежелательные

Нежелательные (побочные)

Противовоспалительное

Антиагрегантное

Ульцерогенное

Анальгезирующее

Токолитическое

Гепатотоксическое

Жаропонижающее

Иммунодепрессивное

Нефротоксическое

Спазмолитическое

-

-

Противовоспалительный эффект

НПВС подавляют преимущественно фазу экссудации. Наиболее мощные препараты - Индометацин, Диклофенак, Фенилбутазон - действуют также на фазу пролиферации (уменьшая синтез коллагена и связанное с этим склерозирование тканей), но слабее, чем на экссудативную фазу. На фазу альтерации НПВС практически не влияют.

Анальгезирующий эффект

В большей степени проявляется при болях слабой и средней интенсивности, которые локализуются в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, а также при головной или зубной боли. При сильных висцеральных болях большинство НПВС менее эффективны и уступают по силе анальгезирующего действия препаратам группы морфина (наркотическим анальгетикам). В то же время, в ряде

контролируемых исследований показана достаточно высокая анальгетическая активность Диклофенака, Кеторолака, Кетопрофена, Метамизола при коликах и послеоперационных болях.

Преимуществом НПВС перед наркотическими анальгетиками является то, что они: не угнетают дыхательный центр, не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость, а при коликах имеет значение еще и то, что они не обладают спазмогенным действием.

Жаропонижающий эффект

НПВС действуют только при лихорадке. На нормальную температуру тела не влияют, чем отличаются от "гипотермических" средств (хлорпромазин и другие).

Снижение температуры происходит вследствие увеличения теплоотдачи (расширяются сосуды кожи, возрастает потоотделение). Этот эффект связан с угнетением синтеза простагландинов в гипоталамусе и ослаблением их влияния на центр терморегуляции. Изоформой фермента, представленного в этой области мозга является ЦОГ-2.

Антиагрегационный эффект

В результате ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется синтез эндогенного проагреганта тромбоксана. Наиболее сильной и длительной антиагрегационной активностью обладает Аспирин, который необратимо подавляет способность тромбоцита к агрегации на всю продолжительность его жизни (7 дней).

Антиагрегационный эффект других НПВС слабее и является обратимым.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на агрегацию тромбоцитов.

Иммуносупрессивный эффект

Выражен умеренно, проявляется при длительном применении и имеет "вторичный" характер: снижая проницаемость капилляров, НПВС затрудняют контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном и контакт антител с субстратом.

3. ФАРМАКОКИНЕТИКА

Все НПВС хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Практически полностью связываются с альбуминами плазмы, вытесняя при этом некоторые другие лекарственные средства, а у новорожденных - билирубин, что может привести к развитию билирубиновой энцефалопатии. Наиболее опасны в этом отношении салицилаты и Фенилбутазон. Большинство НПВС хорошо проникают в синовиальную жидкость суставов. Метаболизируются НПВС в печени, выделяются через почки.

4. ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

лекарственный противовоспалительный анальгетик

На сегодня список НПВС постоянно расширяется и на аптечные полки регулярно поступают препараты нового поколения, способные за короткий промежуток времени одновременно понизить температуру, снять воспаление и боль. Благодаря мягкому и щадящему воздействию минимизируется развитие негативных последствий в виде аллергических реакций, а также поражения органов желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы.

Таблица 4

Показания ненаркотических анальгетиков

Свойство медицинского средства

Заболевания, патологическое состояние организма

Жаропонижающее

Высокая температура (выше 38 градусов).

Противовоспалительное

Болезни опорно-двигательной системы - артрит, артроз, остеохондроз, воспаление мышцы (миозит), спондилоартрит. Также сюда можно отнести миалгию (появляется часто после ушиба, растяжения или травмы мягких тканей).

Анальгезирующее

Препараты используются при менструальных и головных болях (мигрени), широко

применяются в гинекологии, а также при желчной и почечной колике.

Антиагрегант

Кардиологические и сосудистые нарушения: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, сердечная недостаточность, стенокардия. Кроме того, часто рекомендуются для профилактики инсульта и инфаркта.

Противопоказания:

Нестероидные противовоспалительные средства имеют ряд противопоказаний, которые следует обязательно учитывать.

Препараты не рекомендуются для лечения, если у пациента:

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- болезни почек - допускается ограниченный прием;
- нарушение свертываемости крови;
- период вынашивания плода и кормления ребенка грудью;
- раньше наблюдались выраженные аллергические реакции на медикаменты данной группы.

В некоторых случаях возможно образование побочного действия, в результате которого изменяется состав крови (появляется "текучесть") и воспаляются стенки желудка.

Развитие негативного результата объясняется торможением выработки простагландинов не только в воспаленном очаге, но и в других тканях и клетках крови. В здоровых органах гормоноподобные вещества играют важную роль.

Например, простагландины защищают оболочку желудка от агрессивного воздействия на нее пищеварительного сока. Следовательно, прием НПВС способствует развитию язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Если же у человека имеются эти заболевания, и он все равно принимает "запрещенные" препараты, то течение патологии может усугубиться вплоть до перфорации (прорыва) дефекта.

Побочные эффекты:

1) Язворогенный эффект - объясняется тем, что препараты уменьшают количество простагландинов в слизистой желудочно-кишечного тракта. Физиологическая роль этих простагландинов состоит в стимуляции образования муцина (слизи), снижают

секрецию соляной кислоты, гастрин, секретин. При угнетении выработки простагландинов, уменьшается синтез защитных факторов желудочно-кишечного тракта и усиливается синтез соляной кислоты, пепсиногена и т.д. незащищенная слизистая при повышенной секреции соляной кислоты приводит к возникновению язвы (проявлению ulcerогенного действия). Меньше всего это действие у Вольтарена и Пироксикама. Чаще всего ulcerогенное действие наблюдается в старческом возрасте, при длительной терапии, в больших дозах, при одновременном назначении глюкокортикоидов. Кроме того при использовании ненаркотических анальгетиков выражено влияние на свертывание крови, что может провоцировать кровотечение. Тромбоксаны спазмируют сосуды, повышают агрегацию тромбоцитов, простагланцины работают в противоположном направлении. Ненаркотические анальгетики уменьшают количество тромбоксанов, за счет этого снижают свертывание крови. Наиболее выражено это действие у Аспирина, поэтому его используют даже как антиагрегант при лечении стенокардии, инфаркта миокарда и т.п. у некоторых препаратов есть фибринолитическая активность - Индометацин, Бутадион.

2) Аллергические реакции - (кожная сыпь, ангионевротический отек, приступ бронхоспазма). Также аллергическая реакция может проявляться синдромом Лайелла (эпидермальный некролиз) - тотальная отслойка эпидермиса на всей поверхности тела - начинается с образования пузырей, при нажатии на которые они расползаются все дальше и дальше, затем сливаются и происходит отслойка эпидермиса. Синдром Лайелла является неблагоприятным диагнозом, при раннем назначении глюкокортикоидов исход как правило благоприятный, далее используют мази, инфузионную терапию. Может быть лейкотриеновая астма. Поскольку ненаркотические анальгетики блокируют циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, метаболизм идет по лейкотриеновому пути в большей степени. Лейкотриены вызывают спазм гладкой мускулатуры бронхов (лейкотриеновая, аспириновая астма).

3) Угнетение кроветворения (агранулоцитоз, тромбоцитопения) - может наблюдаться при лечении производными пиразолона. Значительно чаще оно вызывается Бутадионом. Поэтому при систематическом приеме пиразолоновых препаратов необходим тщательный контроль за кровью.

4) Отеки. Это связано с уменьшением образования простагландинов - посредников формирования диуреза. Если Фурациллин и тиазидовые диуретики прокомбинировать с ненаркотическими анальгетиками, то идет снижение диуретического эффекта в связи с конкуренцией этих препаратов за простагландины. Особенно это опасно у больных с интоксикацией - тяжелых инфекционных больных.

5) Отравление. При длительном применении больших доз салицилатов у больных ревматизмом может привести к появлению симптомов отравления ("салициловое опьянение"). При этом отмечается головокружение, шум в ушах, расстройство слуха и зрения, тремор, галлюцинации. Тяжелое отравление может вызвать судороги и кому.

5. ХАРАКТЕРИСТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ацетилсалициловая кислота (Acetylsalicylic acid, син. Aspirin)

Является типичным представителем НПВС. Может служить прототипом всей группы этих лекарственных веществ.

Аспирин ингибирует активность ЦОГ, подавляет таким образом синтез простагландинов и оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие.

Аспирин подавляет также агрегацию тромбоцитов. Влияние на агрегацию у аспирина выражено в большей степени, чем у остальных НПВС. Объясняется это тем, что аспирин необратимо ингибирует ЦОГ, что полностью исключает возможность восстановления ее функций в безъядерных тромбоцитах. Это приводит к полному прекращению синтеза тромбоксана в тромбоцитах, которые подверглись воздействию аспирина, и способность тромбоцитов к склеиванию подавляется.

Применение:

- в качестве противовоспалительного средства при заболеваниях опорно-двигательного аппарата воспалительного генеза;
- в качестве болеутоляющего средства при умеренных болях различной этиологии (головной, зубной, мышечной, суставной боли, невралгии, дисменорее), кроме связанных со спазмом гладкой мускулатуры внутренних органов;
- в качестве жаропонижающего средства.

Противопоказания и нежелательные эффекты ацетилсалициловой кислоты такие же, как и у других НПВС.

Ибупрофен (Ibuprofen, син. Ibufen)

Первый из производных пропионовой кислоты, внедренный в клиническую практику в качестве НПВС.

Ингибирует циклооксигеназу и по этой способности примерно одинаков с аспирином.

Также как и аспирин оказывает противовоспалительное, жаропонижающее и болеутоляющее действие и имеет сходные с ним показания к назначению.

Отличается лучшей переносимостью. При применении ибупрофена повреждение слизистой ЖКТ и желудочно-кишечные кровотечения отмечаются реже.

Назначают внутрь в суточной дозе 1,2?2,4 обычно в 2?3 приема. Максимальная суточная доза: 3,2.

Мелоксикам (Meloxicam, син. Movalis)

Производное энолиевой кислоты. Подобно пироксикаму и теноксикаму, оказывает выраженное противовоспалительное и анальгезирующее действие, однако, подавление проявлений воспаления не сопровождается очевидными нежелательными эффектами со стороны ЖКТ. Это связано с тем, что мелоксикам ингибирует преимущественно ЦОГ-2, в то время как функции ЦОГ-1 сохраняются в большей степени и синтез цитопротективных простагландинов в слизистой желудка нарушается в меньшей степени по сравнению с неизбирательными ингибиторами ЦОГ.

Используется для лечения воспалительных заболеваний суставов.

Назначают внутрь. Рекомендуемая доза составляет 7,5 мг, а при тяжелом течении болезни - 15 мг, назначаемая 1 раз в день.

Целекоксиб (Celecoxib, син. Celebrex)

Селективный ингибитор циклооксигеназы.

Оказывает противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действие в сочетании с низким ulcerогенным потенциалом и не оказывает заметного влияния на агрегацию тромбоцитов.

Одобен для применения при остеоартритах, ревматоидном артрите в дозах 100-200 мг 2 раза в день.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В реферате была рассмотрена классификация ненаркотических анальгетиков, как по химическому строению, так и по селективности в отношении различных форм ЦОГ. Были рассмотрены основные фармакологические эффекты, общая характеристика основных показаний, противопоказаний и побочных действий препаратов.

Ненаркотические анальгетики являются средствами, снижающими восприятие боли без заметного нарушения других функций центральной нервной системы и лишённые (в отличие от наркотических анальгетиков) психотропного действия (а значит, и наркотичности), угнетающего влияния на нервные центры, что позволяет их применять более широко и длительно. Однако их обезболивающее действие существенно слабее, а при болях травматического и висцерального характера они практически неэффективны. Помимо анальгетического эффекта, препараты этой группы обладают жаропонижающим и противовоспалительным действием.

НПВС имеет как широкий ряд показаний, так и не меньше побочных эффектов и противопоказаний, о которых должен помнить врач при их назначении.

Для уменьшения побочного действия ненаркотических анальгетиков в настоящее время создаются комбинированные лекарственные средства, которые содержат в своем составе компоненты, которые в состоянии предотвратить развитие нежелательных побочных эффектов ненаркотических анальгетиков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Базисная Фармакология НПВС. Лекции к.м.н. Кудряшов Н.В.
https://www.youtube.com/watch?time_continue=32&v=m0ApNUpsAYA
2. Здоровко. <http://zdorovko.info/npvs/>
3. Лекции по фармакологии для высшего медицинского и фармацевтического образования / В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, В.В. Лампатов, А.Ю. Жариков, О.С. Талалаева - Барнаул: изд-во Спектр, 2014. - 560с.
4. Сообщество студентов Кировской ГМА http://vmede.org/sait/?id=Farmakologija_klin_farm_y4ebnik_kykes_2009&menu=Farmakologija_klin_farm_y4ebnik_kykes_2009&page=28
5. Спортивная энциклопедия <http://sportwiki.to/> Противовоспалительные средства

6. Хостинг презентаций <http://ppt4web.ru/medicina/narkoticheskie-analgetiki.html>

...