

**НЕСТЕРОИДНЫЕ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА
(НПВС)**

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВС

(по химической структуре и активности)

I ГРУППА – НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

САЛИЦИЛАТЫ

- АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА (АСПИРИН)
- САЛИЦИЛАТ НАТРИЯ
- ХОЛИНСАЛИЦИЛАТ
- САЛИЦИЛАМИД

ПИРАЗОЛИДИНЫ

- АЗАПРОПАЗОН
- КЛОФЕЗОН
- ФЕНИЛБУТАЗОН (БУТАДИОН)
- ОКСИФЕНИЛБУТАЗОН

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

- ИНДОМЕТАЦИН (МЕТИНДОЛ)
- СУЛИНДАК (КЛИНОРИЛ)
- ЭТОДОЛАК (ЛОДИН)

ОКСИКАМЫ

- ПИРОКСИКАМ (РОКСИКАМ)
- ТЕНОКСИКАМ (ТЕНОКТИН)
- МЕЛОКСИКАМ (МОВАЛИС)
- ЛОРНОКСИКАМ (КСЕФОКАМ)

I ГРУППА – НПВС с выраженной противовоспалительной активностью

ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

- **ДИКЛОФЕНАК НАТРИЯ (ОРТОФЕН, ВОЛЬТАРЕН)**
- **ДИКЛОФЕНАК КАЛИЯ (ВОЛЬТАРЕН-РАПИД)**
- **ФЕНТИАЗАК (ДОНОРЕСТ)**
- **ЛОНАЗАЛАК КАЛЬЦИЯ (ИРРИТЕН)**

АЛКАНОНЫ

- **НАБУМЕТОН (РЕЛИФЕКС)**

ПРОИЗВОДНЫЕ ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТЫ

- **ИБУПРОФЕН (БРУФЕН, НУРОФЕН)**
- **НАПРОКСЕН (НАПРОСИН)**
- **НАТРИЕВАЯ СОЛЬ НАПРОКСЕНА (АПРАНАКС)**
- **КЕТОПРОФЕН (КЕТОНАЛ, КНАВОН, ПРОФЕНИД)**
- **ФЛУРБИПРОФЕН (ФЛУГАЛИН)**
- **ФЕНОПРОФЕН (ФЕНОПРОН)**

II ГРУППА – НПВС со слабой противовоспалительной активностью

ПРОИЗВОДНЫЕ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

- МЕФЕНАМОВАЯ КИСЛОТА (ПОМСТАЛ)
- МЕКЛОФЕНАМОВАЯ КИСЛОТА (МЕКЛОМЕТ)
- НИФЛУМОВАЯ КИСЛОТА (ДОНАЛГИН, НИФЛУРИЛ)
- ТОЛФЕНАМОВАЯ КИСЛОТА (КЛОТАМ)

ПИРАЗОЛОНЫ

- МЕТАМИЗОЛ НАТРИЯ (АНАЛЬГИН)
- АМИНОФЕНАЗОН (АМИДОПИРИН)
- ПРОПИФЕНАЗОН

ПРОИЗВОДНЫЕ ПАРААМИНОФЕНОЛА

- ФЕНАЦЕТИН
- ПАРАЦЕТАМОЛ

ПРОИЗВОДНЫЕ ГЕТЕРОАРИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

- КЕТОРОЛАК
- ТОЛМЕТИН (ТОЛЕКТИН)

РАЗНЫЕ

- ПРОКВУАЗОН (БИАРИЗОН)
- БЕНЗИДАМИН (ТАНТУМ)
- НИМЕСУЛИД (НАЙЗ)
- ЦЕЛЕКОКСИБ
(ЦЕЛЕБРЕКС)

КОРОТКОГО ДЕЙСТВИЯ ($T_{1/2}=2-8$ часов)

- ибупрофен
- кетопрофен
- фенопрофен

- индометацин
- диклофенак
- фенаматы
- толметин

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВС (по продолжительности действия)

СРЕДНЕЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ($T_{1/2}=10-20$ часов)

- напроксен
- сулиндак
- дифлюнизал

ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ($T_{1/2}=24$ и более часов)

- оксикамы
- фенилбутазон

ПУТИ МЕТАБОЛИЗМА АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ:



БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОСТАГЛАНДИНОВ

1) являются *медиаторами воспалительной реакции*:

- накапливаются в очаге воспаления

Вызывают:

- локальное расширение сосудов
- отёк
- экссудацию
- миграцию лейкоцитов (ПГЕ₂ и ПГІ₂)

2) *сенсibiliзируют рецепторы*:

- к медиаторам боли (гистамину, брадикинину)
- механическим воздействиям

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОСТАГЛАНДИНОВ

- 3) *повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции* к действию эндогенных пирогенов (ИЛ-1 и др.), образующихся в организме под влиянием микробов, вирусов, токсинов (ПГЕ₂);
- 4) *обеспечивают защиту слизистой оболочки ЖКТ:*
- ↑ секрецию слизи и щёлочи
 - ↓ кислотность желудочного сока
 - нормализуют микроциркуляцию в подслизистом слое
 - препятствуют активации гранулоцитов
 - ↓ процессы пероксидации;

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОСТАГЛАНДИНОВ

5) *вливают на функцию почек:*

- вызывают вазодилатацию
- поддерживают почечный кровоток
- поддерживают скорость клубочковой фильтрации
- ↑ высвобождение ренина
- ↑ выделение натрия и воды
- участвуют в гомеостазе калия

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НПВС

НПВС



ЦОГ

**ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ
ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ
(АРАХИДОНОВАЯ
КИСЛОТА)**

- простагландины
- тромбоксаны
- простациклин

ЦОГ-1

**контролирует выработку
ПГ, регулирующих:**

- целостность слизистой оболочки ЖКТ
- функцию тромбоцитов
- почечный кровоток

ЦОГ-2

- в нормальных условиях отсутствует
- участвует в синтезе ПГ при воспалении

ЦОГ-1/ ЦОГ-2

**СВИДЕТЕЛЬСТВУЕТ О
ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ
ТОКСИЧНОСТИ НПВС**

КЛАССИФИКАЦИЯ НПВС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СЕЛЕКТИВНОСТИ К ЦОГ

**НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ
ИНГИБИТОРЫ ЦОГ
БОЛЬШИНСТВО
ИЗВЕСТНЫХ НПВС**

**СЕЛЕКТИВНЫЕ
ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-1**
• НИЗКИЕ ДОЗЫ АСК

**ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫЕ
ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2**

- МЕЛОКСИКАМ
- НИМЕСУЛИД
- НАБУМЕТОН
- ЭТОДОЛАК

**СЕЛЕКТИВНЫЕ
ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2**

- ЦЕЛЕКОКСИБ
- РОФЕКОКСИБ* (2005г)
- ВАЛЬДЕКОКСИБ* (2005г)
- ЭТОРИКОКСИБ
- ЛУМИРАКОКСИБ
- ПАРЕКОКСИБ
- ДЕРАКОКСИБ
- ТИРАКОКСИБ
- ЦИМИКОКСИБ

**СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ
ЦОГ-3**

- АЦЕТАМИНОФЕН
(ПАРАЦЕТАМОЛ)
- МЕТАМИЗОЛ НАТРИЯ

ФАРМАКОДИНАМИКА НПВС

(общие черты НПВС с клинической точки зрения)

НЕСПЕЦИФИЧНОСТЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЭФФЕКТА

(тормозящее влияние на любой воспалительный процесс независимо от его этиологических и нозологических особенностей)

СОЧЕТАНИЕ ЭФФЕКТОВ:

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО

БОЛЕУТОЛЯЮЩЕГО

ЖАРОПониЖАЮЩЕГО

Торможение агрегации тромбоцитов

Связывание с альбуминами сыворотки

Хорошая переносимость

НПВС ТОРМОЗЯТ ВСЕ ТРИ ФАЗЫ ВОСПАЛЕНИЯ, ЧТО ДОСТИГАЕТСЯ ЗА СЧЕТ:

Фаза альтерации

- стабилизируют клеточные и субклеточные мембраны
- ↓ образование АФК
- тормозят ПОЛ

- ↓ проницаемость капилляров
- ↓ агрегацию тромбоцитов
- ↓ синтез или инактивируют медиаторы воспаления
- ↓ энергообеспечение

Фаза экссудации

Фаза пролиферации

- ↓ пролиферацию фибробластов
- нарушают синтез ГАГ
- ↓ синтез кислых мукополисахаридов
- ↓ энергообеспечение

**АНТИБРАДИКИНИНОВОЕ
ДЕЙСТВИЕ НПВС**

НПВС

КАЛЛИКРЕИН

**ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЙ
КИНИНОГЕН**

**СНИЖЕНИЕ
ОБРАЗОВАНИЯ
БРАДИКИНИНА**

**БЛОКИРУЮТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БРАДИКИНИНА
С ТКАНЕВЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ**

**• СНИЖЕНИЕ
ПРОНИЦАЕМОСТИ СОСУДОВ**

**• УМЕНЬШЕНИЕ
ПЕРЕРАСТЯЖЕНИЯ
КАПИЛЛЯРОВ**

**• ВОССТАНОВЛЕНИЕ
МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ**

НПВС

**ВЫРАЖЕННОСТЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
СВОЙСТВ НПВС КОРРЕЛИРУЕТ
СО СТЕПЕНЬЮ ИНГИБИРОВАНИЯ ЦОГ**

НАИБОЛЬШЕЙ

**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ
АКТИВНОСТЬЮ ОБЛАДАЮТ:**

- ✓ **ДИКЛОФЕНАК**
- ✓ **ИНДОМЕТАЦИН**

НАИМЕНЬШЕЙ

**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ
АКТИВНОСТЬЮ ОБЛАДАЕТ:**

- **ИБУПРОФЕН**

**ПО ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ
АКТИВНОСТИ УСТУПАЮТ
ГЛЮКОКОРТИКОИДАМ**

МЕХАНИЗМ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НПВС

Уменьшение высвобождения эндогенных альгогенов:

- гистамин
- брадикинин
- серотонин

УМЕНЬШЕНИЕ ОТЕКА

- Торможение кининогеназа
- Устранение действия кининов на рецепторном уровне

Уменьшение образования и выделения модуляторов болевой чувствительности (гиперальгетиков):

- ПГ E₁, ПГ E₂, ПГ I

Влияние на таламические центры болевой чувствительности:

- блокируют образование ПГ E₁, ПГ E₂, ПГ F₂ в ЦНС

НПВС

**ВЫСОКАЯ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩАЯ
АКТИВНОСТЬ:
(у производных пропионовой кислоты)**

- **КЕТОПРОФЕН**
- **ИБУПРОФЕН**
- **ФЛУРБИПРОФЕН**

**НАИБОЛЕЕ МОЩНЫЙ
АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ:**

- **КЕТОРОЛАК**

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ЛИХОРАДКИ

**ЭКЗОГЕННЫЕ
ПИРОГЕНЫ**

**ЭНДОГЕННЫЕ
ПИРОГЕНЫ
ИЛ₁**

ГИПОТАЛАМУС

**ЦЕНТР
ТЕПЛОРЕГУЛЯЦИИ**

ЛИХОРАДКА

**ПГ E
(ингибитор ФДЭ)**

- СЕРОТОНИН
- ПГ E₁, ПГ E₂

**ТЕРМОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ
КЛЕТКИ**

- накопление цАМФ
- поступление Ca

**повышение их
электрической активности**

**НЕРВНЫЕ КЛЕТКИ ЗАДНЕГО
ГИПОТАЛАМУСА**

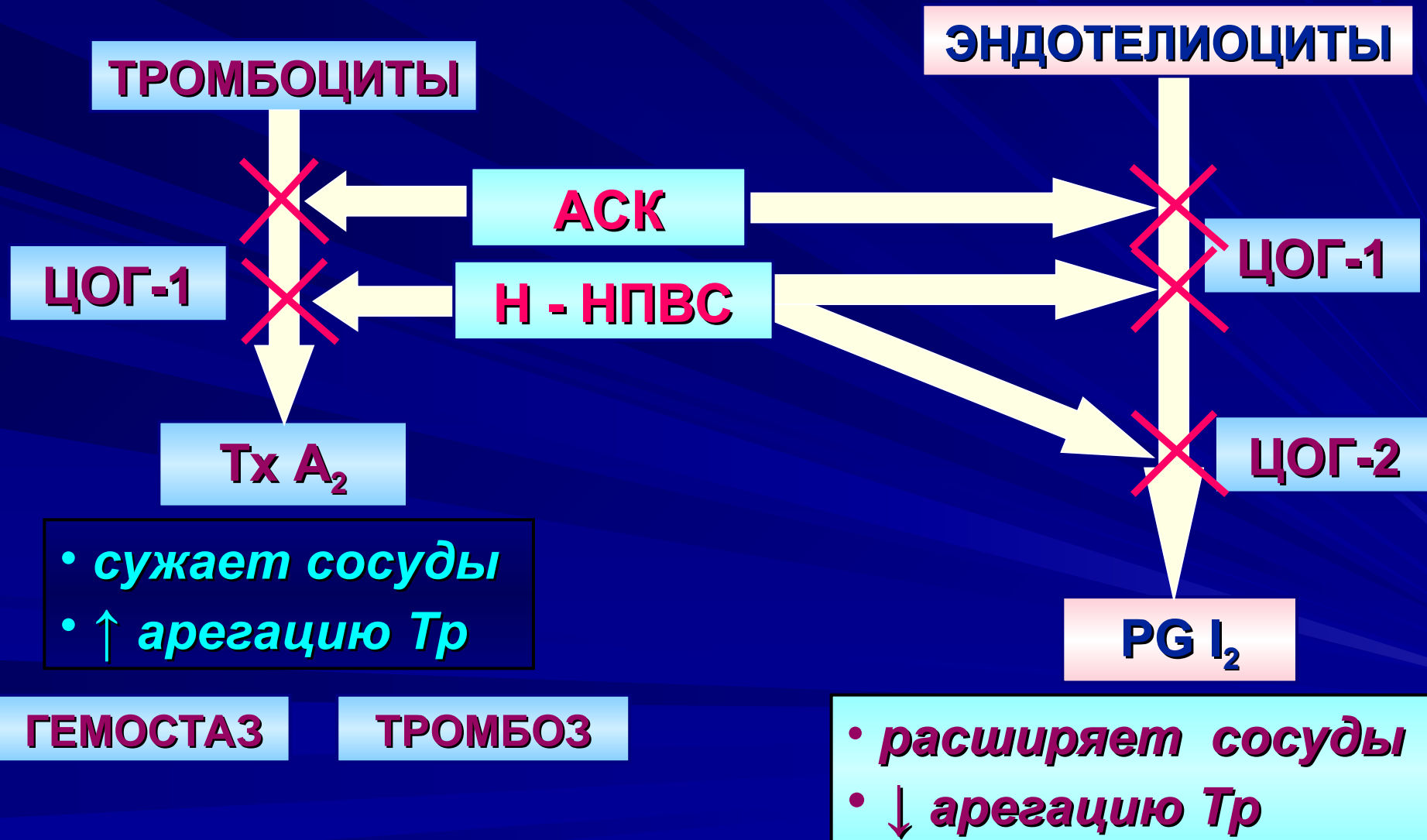
- ↑ теплопродукции
- спазм сосудов
- ↓ теплоотдачи

МЕХАНИЗМ ЖАРОПОНИЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НПВС



АНТИАГРЕГАЦИОННОЕ ДЕЙСТВИЕ НПВС

ДЕЙСТВИЕ АСК И НПВС НА СИНТЕЗ TxA_2 И PG I_2



АНТИАГРЕГАЦИОННОЕ ДЕЙСТВИЕ НПВС



ВАЖНО:

**ВЫСОКИЕ ДОЗЫ АСК
(>350мг в сутки)**



**Неселективно
угнетают синтез ТхА₂ и
простациклина**

ЭТО ПРИВОДИТ К:

**Усилению
фибринолиза**

**Снижению синтеза
фибриногена**

**Уменьшению синтеза витамин К-
зависимых факторов
свертывания в печени**

Антиагрегационный эффект

По мере снижения их концентрации в крови

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОБРАТИМЫХ
ИНГИБИТОРОВ ЦОГ
(ВСЕ НПВС, КРОМЕ САЛИЦИЛАТОВ)

ВОССТАНОВЛЕНИЕ АГРЕГАЦИОННОЙ
СПОСОБНОСТИ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ
ТРОМБОЦИТОВ

Ибупрофен, индометацин отменяют
антитромботический эффект АСК

НПВС

Влияние на иммунную систему

**Стабилизация
лизосомальных
мембран в макрофагах**



**Нарушение
антигенпрезентации**

**Торможение
бласттрансформации
лимфоцитов**

**Уменьшение
проницаемости
капилляров**



• нарушение контакта ИКК с АГ

**ОКАЗЫВАЮТ ИММУНОСУПРЕССИВНОЕ
ДЕЙСТВИЕ**

ФАРМАКОКИНЕТИКА НПВС

ВСЕ НПВС ХОРОШО ВСАСЫВАЮТСЯ В ЖКТ

Связываются с альбуминами плазмы

Вытесняют некоторые другие препараты

У новорожденных вытесняют билирубин (салицилаты, фенилбутазон)

Метаболизируются в печени

Выделяются через почки

Билирубиновая энцефалопатия

Хорошо проникают в синовиальную жидкость суставов

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НПВС

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- РЕВМАТИЗМ
- РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ
- ПОДАГРИЧЕСКИЙ АРТРИТ
- ПСОРИАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ
- АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛИТ (БОЛЕЗНЬ БЕХТЕРЕВА)
- СИНДРОМ РЕЙТЕРА

ПРИ БОЛЬШИХ КОЛЛАГЕНОЗАХ НПВС ЧАСТО МАЛОЭФФЕКТИВНЫ (СКВ, СКЛЕРОДЕРМИЯ И ДР.)

НЕРЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

- ОСТЕОАРТРОЗ
- МИОЗИТ
- ТЕНДОВАГИНИТ
- ТРАВМА (БЫТОВАЯ, СПОРТИВНАЯ)

ЭФФЕКТИВНО ПРИМЕНЕНИЕ МЕСТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ НПВС (МАЗИ, КРЕМЫ, ГЕЛИ)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НПВС

**Болевой синдром
различной этиологии:**

- головная боль
- зубная боль
- пред- и
послеоперационные боли
- мигрень
- боли в нижней части
спины

Лихорадка (выше 38,5°C)

**Профилактика
артериальных тромбозов**

Дисменорея

- Почечная колика
- Печеночная колика

**Неврологические
заболевания:**

- невралгия
- радикулит
- ишиас
- люмбаго
- б-нь Альцгеймера

НПВС

- УСТРАНЯЮТ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ
- УМЕНЬШАЮТ ОБЪЕМ КРОВОПОТЕРИ

ГИПЕРПРОДУКЦИЯ
ПГ E_2

ПОВЫШЕНИЕ ТОНУСА
МИОМЕТРИЯ

ОБИЛЬНАЯ
КРОВОПОТЕРЯ

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

ДИСМЕНОРЕЯ

ОСОБЕННО ЭФФЕКТИВНЫ:

- НАПРОКСЕН
- ДИКЛОФЕНАК
- ИБУПРОФЕН
- КЕТОПРОФЕН

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НПВС:

- Индивидуальная непереносимость
- Обострение язвенной болезни желудка и 12 п.к.

- Нарушения функции печени, почек
- Цитопении
- Беременность, лактация
- Гиперчувствительность

Не следует назначать лицам, профессии которых требуют повышенного внимания:

- ❑ ИНДОМЕТАЦИН
- ❑ ФЕНИЛБУТАЗОН

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НПВС:

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

- БОЛЬНЫМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
- ПРИ НАЛИЧИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПРИЕМЕ ЛЮБЫХ ДРУГИХ НПВС

У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА:

- минимальные эффективные дозы НПВС
- короткие курсы лечения

**БОЛЬНЫЕ
ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ**

**НПВС, КОТОРЫЕ В
НАИМЕНЬШЕЙ СТЕПЕНИ
ВЛИЯЮТ
НА ПОЧЕЧНЫЙ КРОВОТОК**

**БОЛЬНЫЕ С СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

КЛАСС-СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НПВС

(связаны с подавлением ЦОГ-1
зависимого синтеза ПГ)

ЖКТ:

- диспепсия
- язвы
- кровотечение/ перфорация

КАРДИО-РЕНАЛЬНЫЕ:

- артериальная гипертензия
- периферические отеки

ТРОМБОЦИТАРНЫЕ:

- нарушение агрегации
- повышение риска
кровотечения

ПЕЧЕНОЧНЫЕ:

- повреждение
печеночных клеток

ПОЧЕЧНЫЕ:

- снижение клубочковой фильтрации
- интерстициальный нефрит

• **ВОЗРАСТ СТАРШЕ 65 ЛЕТ**

• **ПАТОЛОГИЯ ЖКТ В АНАМНЕЗЕ**

• **ПРИЕМ ВЫСОКИХ ДОЗ НПВС**

ФАКТОРЫ РИСКА ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ НПВС

СОЧЕТАННЫЙ ПРИЕМ НПВС И:

- **глюкокортикоидов**
- **низких доз АСК**
- **метотрексата**
- **циклоспорина А и др.**

СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:

- **артериальная гипертония**
- **сердечная недостаточность**
- **почечная и печеночная недостаточность**

ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ ПОРАЖЕНИЯ ЖКТ ПРИ ТЕРАПИИ НПВС

СУБЪЕКТИВНЫЕ:

- тошнота
- рвота
- диспепсия
- диарея
- запоры
- изжога
- боли в эпигастрии

ОБЪЕКТИВНЫЕ:

- эрозии и язвы, выявляемые с помощью эндоскопического (или рентгенологического) исследования

ТЯЖЕЛЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ:

- прободные язвы
- кровотечения

МЕХАНИЗМ ПОВРЕЖДАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НПВС НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ЖЕЛУДКА (СОЖ)

НПВС

Повышение:

- соляной кислоты
- пепсина

Снижение pH
желудочного сока

Снижение
репаративной
способности СОЖ

**НАРУШЕНИЕ
ОБРАЗОВАНИЯ**

ПГ E₂

Нарушение
образования
защитных
мукополисахаридов

- Уменьшение цАМФ
- Снижение энергообразования

Нарушение
микроциркуляции
в СОЖ

Увеличение
отторжения
эпителия СОЖ

УЛЬЦЕРОГЕННЫЙ РИСК ПРИ ПРИЕМЕ НПВС

НАИБОЛЬШИЙ:

- **ИНДОМЕТАЦИН**
- **ПИРОКСИКАМ**
- **КЕТОПРОФЕН**
- **ТОЛМЕТИН**
- **АЗАПРОПАЗОН**

НАИМЕНЬШИЙ:

- **ИБУПРОФЕН**
- **ДИКЛОФЕНАК**
- **ФЕНОПРОФЕН**
- **СЕЛЕКТИВНЫЕ
ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2**

ПРОФИЛАКТИКА НПВС - ГАСТРОПАТИИ

ПРИМЕНЕНИЕ:

- БЛОКАТОРОВ ПРОТОННОГО НАСОСА
- СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ПГ
- БЛОКАТОРОВ H_2 -РЕЦЕПТОРОВ

БЛОКАТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА:

- ✓ ОМЕПРАЗОЛ
- ✓ ЛАНСОПРАЗОЛ
- ✓ РАБЕПРАЗОЛ
- ✓ ПАНТОПРАЗОЛ

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ПГ:



МИЗОПРОСТОЛ РИОПРОСТИЛ

- ↓ секрецию соляной кислоты
- ↑ образование слизи и бикарбоната

БЛОКАТОРЫ H_2 -РЕЦЕПТОРОВ:

- ✓ РАНИТИДИН
- ✓ ФАМОТИДИН
- ✓ НИЗАТИДИН

СНИЖЕНИЕ ГАСТРОТОКСИЧНОСТИ НПВС

ОКСИД АЗОТА:

- **ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЙ ФАКТОР ЗАЩИТЫ СОЖ**
- ↑ СЕКРЕЦИЮ СЛИЗИ
- РЕГУЛИРУЕТ МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ
- ↓ АДГЕЗИЮ ЛЕЙКОЦИТОВ, НЕЙТРОФИЛОВ
- ↓ АКТИВАЦИЮ НЕЙТРОФИЛОВ

**АМТОЛМЕТИН
ГУАЦИЛ**

ДИКЛОФЕНАК + ОКСИД АЗОТА

НИТРОФЕНАК

**ТОЛМЕТИН
ГЛИЦИН
ГВАЯКОЛ**

КАПСАИЦИНОВЫЕ РЦ

**↑↑ СИНТЕЗА NO В
СОЖ**

**ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ
ПЕПТИДЫ**

СНИЖЕНИЕ ГАСТРОТОКСИЧНОСТИ НПВС

ПЕНТОКСИФИЛЛИН (ТРЕНТАЛ)

- ↑ противовоспалительное действие НПВС
- ↑ микроциркуляцию

**ДИКЛОФЕНАК
+
МИЗОПРОСТОЛ**



АРТРОТЕК

ТОКОФЕРОЛ

- ↑ противовоспалительное действие АСК
- ↓ токсичность АСК

ВИТАМИН С

- ↓ токсичность АСК
- ↑ кровоток в СОЖ

СНИЖЕНИЕ ГАСТРОТОКСИЧНОСТИ НПВС

ИЗМЕНЕНИЕ ТАКТИКИ ПРИМЕНЕНИЯ НПВС:

- использование минимальных эффективных доз
- переход на парентеральное, ректальное или местное введение НПВС

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ

ЦОГ-2:

- ЦЕЛЕКОКСИБ
- РОФЕКОКСИБ
- ВАЛЬДЕКОКСИБ
- ЭТОРИКОКСИБ
- ЛУМИРАКОКСИБ
- И ДР.
- МЕЛОКСИКАМ
- НИМЕСУЛИД
- НАБУМЕТОН
- ЭТОДОЛАК

НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ НПВС

БЛОКАДА СИНТЕЗА В ПОЧКАХ:

- ПГ E₂
- ПРОСТАЦИКЛИНА

- СУЖЕНИЕ СОСУДОВ
- ↓ КРОВотоКА

- ↓ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ
- ↓ ДИУРЕЗА

НАРУШЕНИЯ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА

▪ ЗАДЕРЖКА ВОДЫ

▪ ОТЕКИ

▪ ГИПЕРНАТРИЕМИЯ

▪ ГИПЕРКАЛИЕМИЯ

▪ РОСТ КРЕАТИНИНА В СЫВОРОТКЕ

▪ ПОВЫШЕНИЕ АД

ИНДОМЕТАЦИН, ФЕНИЛБУТАЗОН, АСК

НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ НПВС

- ФЕНАЦЕТИН
- ФЕНИЛБУТАЗОН (БУТАДИОН)
- МЕТАМИЗОЛ НАТРИЯ
(АНАЛЬГИН)
- ИНДОМЕТАЦИН
- ИБУПРОФЕН

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ
НЕФРИТ

«АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ
НЕФРОПАТИЯ»

ФАКТОРЫ РИСКА НЕФРОТОКСИЧНОСТИ НПВС:

- возраст старше 65 лет
- заболевания печени
- заболевания почек
- снижение ОЦК
- гипонатриемия
- длительный прием НПВС

- прием диуретиков
- сердечная недостаточность
- артериальная гипертензия
- избыточная масса тела
- алкоголизм
- состояние после операций

ГЕМАТОТОКСИЧНОСТЬ НПВС

- ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛОНА
- ИНДОМЕТАЦИН
- АСК

- *гипохромная макроцитарная анемия*
- *гемолитическая анемия*
- *тромбоцитопения*

Нормализация гемограммы через 1-2 недели после отмены НПВС

**Угнетение
кровообразования в
костном мозге**

- МЕТАМИЗОЛ НАТРИЯ
- ФЕНАЦЕТИН
- ФЕНИЛБУТАЗОН
- ИНДОМЕТАЦИН

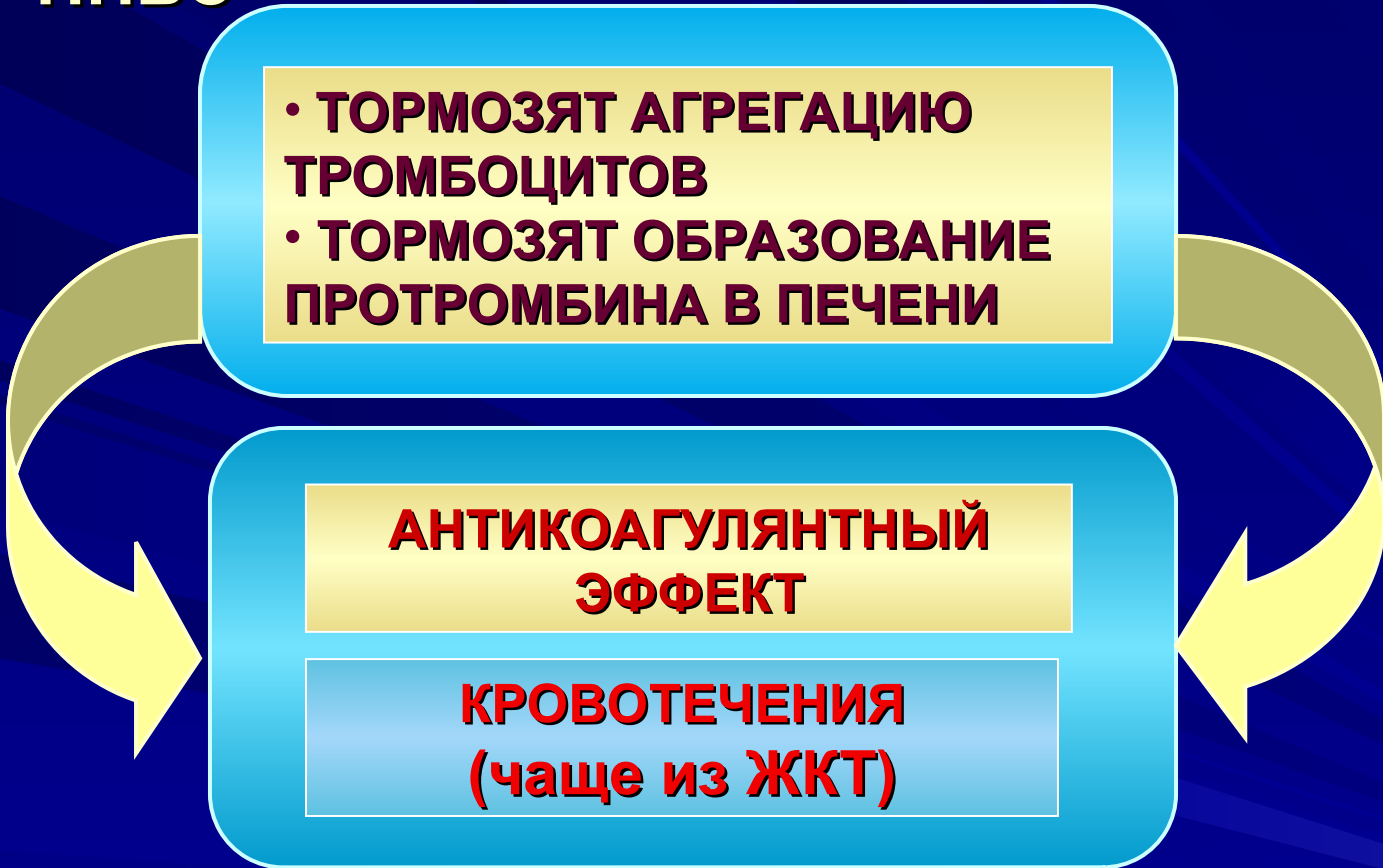
- *Лейкопения*
- *Агранулоцитоз*
- *Тромбоцитопения*

НПВС

- ТОРМОЗЯТ АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ
- ТОРМОЗЯТ ОБРАЗОВАНИЕ ПРОТРОМБИНА В ПЕЧЕНИ

**АНТИКОАГУЛЯНТНЫЙ
ЭФФЕКТ**

**КРОВОТЕЧЕНИЯ
(чаще из ЖКТ)**



ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ НПВС

**ВСЕ НПВС ОКАЗЫВАЮТ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОЕ
ДЕЙСТВИЕ**

ЧАСТО:

- ФЕНИЛБУТАЗОН
- СУЛИНДАК
- ДИКЛОФЕНАК НАТРИЯ

РЕДКО:

- ТОЛМЕТИН
- МЕКЛОФЕНАМОВАЯ
КИСЛОТА
- МЕФЕНАМОВАЯ КИСЛОТА

ИММУНОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ГЕПАТИТЫ:

- развиваются в начале приема НПВС
- нет связи между дозой и тяжестью клинической симптоматики

МЕХАНИЗМ

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ:

- ИММУНОАЛЛЕРГИЧЕСКИЙ
- ТОКСИЧЕСКИЙ
- СМЕШАННЫЙ

ТОКСИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ:

- развивается на фоне длительного приема НПВС
- проявляется желтухой

НЕЙРОСЕНСОРНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ НПВС

- ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ
- ГОЛОВНЫЕ БОЛИ
- УТОМЛЕНИЕ
- РАССТРОЙСТВА СНА

ИНДОМЕТАЦИН

- галлюцинации
- спутанность сознания

Отложение
в сетчатке и
роговице

- ретинопатии
- кератопатии

ИБУПРОФЕН

Неврит
зрительного нерва

- АСК
- ИНДОМЕТАЦИН
- ИБУПРОФЕН
- ГРУППА ПИРАЗОЛОНА

Транзиторное
снижение
остроты слуха

РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

НПВС

- токсикодермия
- пемфигус
- обострение псориаза

- ПИРАЗОЛОНЫ
- ОКСИКАМЫ

- зудящие сыпи
- фотосенсибилизация
- крапивница
- отек
- полиморфная эритема
- с. Стивенса-Джонсона
- с. Лайелла

с.Видаля:

- ринит
- бронхиальная астма
- крапивница

- ринит
- конъюнктивит
- гиперэозинофилия

АСК

с.Рея

ИБУПРОФЕН

Алопеция

БРОНХОСПАЗМ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НПВС



НПВС:

- ТОРМОЖЕНИЕ СИНТЕЗА ПГ E2
- ПРЕОБЛАДАНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ ЛЕЙКОТРИЕНОВ (ЛТ С4, D4, E4), ВЫЗЫВАЮЩИХ БРОНХОСПАЗМ

АСК

БРОНХОСПАЗМ

ТЕРАТОГЕННОСТЬ НПВС

Торможение родовой
деятельности

ИНДОМЕТАЦИН
Последние недели
беременности

- преждевременное закрытие артериального протока
- гиперплазия легочных сосудов
- гипертензия в малом круге кровообращения

**ТОРМОЖЕНИЕ СИНТЕЗА
ПГ E₂ И ПГ F_{2α}**

- пролонгация беременности
- замедление родов

АСК

1й триместр беременности

Расщепление верхнего
неба у плода

**МУТАГЕННОСТЬ,
КАНЦЕРОГЕННОСТЬ
НПВС**

**АМИДОПИРИН
ИСКЛЮЧЕН ИЗ
МЕДИЦИНСКОГО
ПРИМЕНЕНИЯ**

ФЕНИЛБУТАЗОН

**ОСТРЫЙ
ЛЕЙКОЗ**

ФЕНАЦЕТИН

**РАК
МОЧЕВОГО
ПУЗЫРЯ**

ПРАВИЛА НАЗНАЧЕНИЯ И ДОЗИРОВАНИЯ НПВС

Препарат назначать
в наименьшей дозе

КРОМЕ:

- АСК
- ИНДОМЕТАЦИН
- ФЕНИЛБУТАЗОН
- ПИРОКСИКАМ

Хорошая
переносимость

Увеличить
суточную дозу

**АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЙ
ЭФФЕКТ**

Развивается
в первые часы

Развивается через
10-14 дней
регулярного приема

**ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ
ЭФФЕКТ**

БЕЗОПАСНОСТЬ

ВЫСОКАЯ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ-2

- ЦЕЛЕКОКСИБ
- РОФЕКОКСИБ
- ВАЛЬДЕКОКСИБ
- ЭТОРИКОКСИБ
- ЛУМИРОКОКСИБ
- ПАРЕКОКСИБ
- ДЕРАКОКСИБ
- ТИРАКОКСИБ
- ЦИМИКОКСИБ
- МЕЛОКСИКАМ
- НИМЕСУЛИД
- НАБУМЕТОН
- ЭТОДОЛАК

УМЕРЕННАЯ

- ИБУПРОФЕН
- ДИКЛОФЕНАК
- КЕТОПРОФЕН

НИЗКАЯ

- ИНДОМЕТАЦИН
- ПИРОКСИКАМ
- ФЛУРБИПРОФЕН

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НПВС С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

КРОМЕ:

- **СУЛИНДАК**
- **НАБУМЕТОН**

Не тормозят синтез почечных ПГ

- **ОСЛАБЛЕНИЕ ДИУРЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА**
- **ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ И БЕНЗОТИАЗИДЫ

ИНДОМЕТАЦИН

КАЛИЙСБЕРЕГАЮЩИЕ ДИУРЕТИКИ

ГИПЕРКАЛИЕМИЯ

ИЗБЕГАТЬ ОДНОВРЕМЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ НПВС И ДИУРЕТИКОВ

СНИЖЕНИЕ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА

НПВС И АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

- ДИУРЕТИКИ
- β -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ
- И-АПФ
- ГИДРАЛАЗИН
- ПРАЗОЗИН

**СНИЖЕНИЕ
ГИПОТЕНЗИВНОГО
ЭФФЕКТА**

**ПИРОКСИКАМ
+
 β -БЛОКАТОРЫ**

ПОВЫШЕНИЕ АД

**СНИЖЕНИЕ
ЭКСКРЕЦИИ ПОЧКАМИ
И-АПФ**

**ИНГИБИТОРЫ
АПФ**

НПВС

НПВС И АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ (АНД)

**СОЧЕТАТЬ
ОПАСНО !**

• ВОЗМОЖНЫ КРОВОТЕЧЕНИЯ

АСК:

- СНИЖАЕТ ОБРАЗОВАНИЕ ПРОТРОМБИНА В ПЕЧЕНИ**
- УГНЕТАЕТ АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ**
- УЛЬЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ**

**ПОВЫШЕНИЕ
СВОБОДНЫХ АНД
В КРОВИ**

АСК + АНД

**• УСИЛЕНИЕ
ДЕЙСТВИЯ АНД
• КРОВОТЕЧЕНИЕ**

НПВС И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

ФТОРХИНОЛОНЫ

- снижение выделения почками
- накопление в организме
- проявление токсичности АБ

- головная боль
- нарушение сна
- возбуждение
- тревога
- депрессия

- АМИНОГЛИКОЗИДЫ
- β-ЛАКТАМНЫЕ АБ

РЕКОМЕНДУЕТСЯ:

- СНИЗИТЬ ДОЗУ аминогликозидов перед началом терапии НПВС

НПВС И ПЕРОРАЛЬНЫЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

**НПВС
+
ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ
СРЕДСТВА**

- **ВЫТЕСНЯЮТ ИЗ СВЯЗИ С БЕЛКАМИ**
- **ЗАМЕДЛЯЮТ БИОТРАНСФОРМАЦИЮ**
- **СНИЖАЮТ ВЫДЕЛЕНИЕ С МОЧОЙ**

- **УСИЛЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА**
- **ПРОДЛЕНИЕ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ КОМЫ**

НПВС И ПРЕПАРАТЫ, УСКОРЯЮЩИЕ ПЕРИСТАЛЬТИКУ ЖКТ

- ЦЕРУКАЛ
- ДОМПЕРИДОН
- БИКАРБОНАТ НА

**УСКОРЯЮТ
ВСАСЫВАНИЕ
НПВС**

- СНИЖАЮТ ВСАСЫВАНИЕ НПВС
- ПОВЫШАЮТ ПОЧЕЧНЫЙ КЛИРЕНС
- СНИЖАЮТ КОНЦЕНТРАЦИЮ В ПЛАЗМЕ

АНТАЦИДЫ

**НПВС И
АНТАЦИДЫ**

ОПИАТЫ, СЕДАТИВНЫЕ СРЕДСТВА И НПВС

ОПИАТЫ

**СЕДАТИВНЫЕ
СРЕДСТВА**

**УСИЛЕНИЕ
АНАЛЬГЕЗИРУЮЩЕГО
ЭФФЕКТА НПВС**

ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ - 2

- МЕЛОКСИКАМ
- НИМЕСУЛИД
- НАБУМЕТОН
- ЭТОДОЛАК

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ - 2

- ЦЕЛЕКОКСИБ
- РОФЕКОКСИБ*
- ВАЛЬДЕКОКСИБ*
- ЭТОРИКОКСИБ
- ЛУМИРАКОКСИБ
- ПАРЕКОКСИБ
- ДЕРАКОКСИБ
- ТИРАКОКСИБ
- ЦИМИКОКСИБ

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ - 2

- Сходны по эффективности со «стандартными» НПВС
- Более безопасны в отношении ЖКТ-осложнений
- Не вызывают бронхоспазм
- Не влияют на агрегацию тромбоцитов и свертывание крови

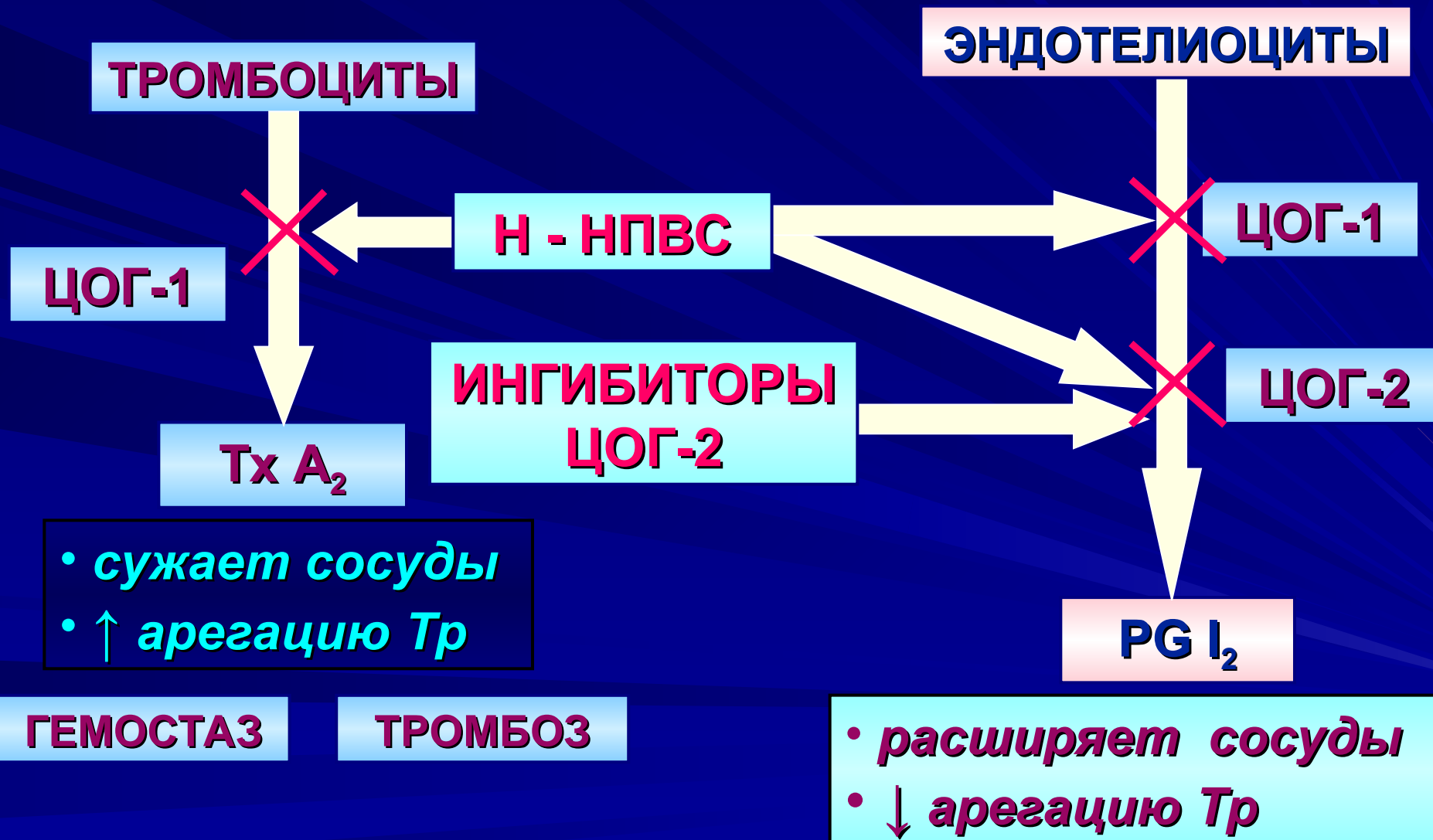
*Стоимость лечения соответствует
использованию комбинации
«стандартные НПВС
+
ингибиторы протонной помпы»*

СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ЦОГ - 2

Из ПЭ вызывают:

- ↓ ЦОГ₂ –зависимого синтеза ПГ₂
(простациклина)
- задержку жидкости в организме
- кардиоваскулярные осложнения

ДЕЙСТВИЕ НПВС И ЦОГ-2 ИНГИБИТОРОВ НА СИНТЕЗ ТхА₂ И РG I₂



КЕТОПРОФЕН

- ✓ ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2
- ✓ стабилизирует мембраны лизосом
- ✓ ↓ брадикинин
- ✓ быстро проникает ч/з ГЭБ
- ✓ блокирует nmda-РЦ
- ✓ контролирует выработку серотонина
- ✓ ↓ образование субстанции Р

ПРИМЕНЕНИЕ
100-200 мг 1-2 раза
в день

Наиболее эффективен по анальгетическому эффекту

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- быстро всасывается
- max % в крови – ч/з 1-2 ч
- % ↑ при приеме в 7 ч утра, чем в др. время суток
- T/2 – 2 ч, не кумулирует
- метаболизируется в печени
- выводится почками

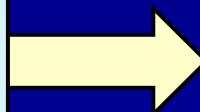
ЛОРНОКСИКАМ

СБАЛАНССТРОВАННО
ИНГИБИРУЕТ
ИЗОФЕРМЕНТЫ ЦОГ
ЦОГ₁ / ЦОГ₂



НИЗКАЯ
КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ

ОПТИМАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ
анальгезирующее действие /
безопасность при
длительном перманентном
использовании



ПРЕПАРАТ ВЫБОРА
при лечении
остеоартроза

ПРЕИМУЩЕСТВА

- отсутствие негативного влияния на хрящ (не ↓↓ синтез протеогликанов)
- низкая гастротоксичность
- отсутствие зависимости ПЭ от возраста пациентов
- нет значимого влияния на АД

МЕЛОКСИКАМ (Meloxicam)

**ПРЕИМУЩЕСТВЕННО
ИНГИБИРУЕТ ЦОГ-2**

ПРИМЕНЕНИЕ:

- ревматоидный артрит
- остеоартроз
- анкилозирующий спондилоартрит

**ЯВЛЯЕТСЯ
ПРЕПАРАТОМ ВЫБОРА
у больных с БОС и
факторами риска
гастропатий**

ОСОБЕННОСТИ:

- оказывает выраженное противовоспалительное и анальгезирующее действие
- имеет хороший профиль безопасности
- не снижает репаративные процессы в матриксе хряща
- T/2 составляет 20 часов
- применяется 1 раз в сутки
- противопоказан до 15 лет

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:
пациентам, профессия
которых требует
повышенного внимания**

МЕЛОКСИКАМ (Meloxicam)

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

**АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ
СРЕДСТВА:**

**СНИЖЕНИЕ
ЭФФЕКТА**

ДИУРЕТИКИ

- ЗАДЕРЖКА НА, К,
ЖИДКОСТИ

- РАЗВИТИЕ ОПН
(при дегидратации)

**Прогрессирование
сердечной
недостаточности
и гипертензии**

МЕТОТРЕКСАТ

- АНТИКОАГУЛЯНТЫ
- ТРОМБОЛИТИКИ
- ДРУГИЕ НПВС



КРОВОТЕЧЕНИЯ

**УСИЛЕНИЕ
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ
ТОКСИЧНОСТИ**

НИМЕСУЛИД

ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫЙ
ИНГИБИТОР ЦОГ-2

ФАРМАКОКИНЕТИКА:

- пик концентрации в плазме к 1-ому часу после приема
- не кумулирует
- в синовиальной жидкости – 1/3 от концентрации в плазме
- ↑↑ проникновение в спинно-мозговую жидкость

В ЖКТ:

- ↓↓ % в клетках слизистой
- мало ионизируется
- не удерживается в слизистой ЖКТ
- не захватывается МТХ

ФАРМАКОКИНЕТИКА:

- T/2 – 2,5 ч
- быстро возобновляется синтез ЦОГ-1

ГАСТРОТОКСИЧНОСТЬ в 2 раза НИЖЕ, чем у традиционных НПВС

НИМЕСУЛИД

ПРИМЕНЕНИЕ:

- инфекции ВДП
- ЛОР-заболевания
- стоматология
- урогенитальные заболевания
- тромбофлебит
- спортивные травмы

**СНИЖАЕТ БИОДОСТУПНОСТЬ
ФУРОСЕМИДА**

**ХОРОШО ПЕРЕНОСИТСЯ
БОЛЬНЫМИ, СТРАДАЮЩИМИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ,
ЧУВСТВИТЕЛЬНЫМИ К АСК**

ПРИМЕНЕНИЕ:

- остеоартрозы
- артриты
- бурсит/тендинит
- послеоперационные боли

ДИСМЕНОРЕЯ

**ПРИМЕНЯЕТСЯ И В
ПЕДИАТРИИ**

**НЕ ИЗМЕНЯЕТ СЫВОРОТОЧНЫЙ
ПРОФИЛЬ ДИГОКСИНА**

БЕЗОПАСЕН:

- не приводит к обострению аспириновой БА и скрытой СН
- не влияет на СОЖ

ЦЕЛЕКОКСИБ

**СЕЛЕКТИВНЫЙ
ИНГИБИТОР ЦОГ-2**

НО:

- не подавляет синтез Тх А₂
- задерживает жидкость
- ВОЗМОЖНЫ кардиоваскулярные ПЭ

ФАРМАКОКИНЕТИКА:

- биодоступность – 75%
- связь с белками плазмы - 97%
- T/2 10-20 часов
- метаболизируется в печени (цх Р-450)
- образуются неактивные метаболиты, выводятся через ЖКТ

**ПРИМЕНЕНИЕ
200мг 1-2 раза в
день**

ЦЕЛЕКОКСИБ

**СЕЛЕКТИВНЫЙ
ИНГИБИТОР ЦОГ-2**

**ХОРОШО
СОВМЕСТИМ С
МЕТОТРЕКСАТОМ**

**Влияние на ЦОГ-2
зависимую регуляцию
ангиогенеза и апоптоза
опухолевых клеток**

- **подавляет рост**
- **индуцирует апоптоз**
- опухолевых клеток**

**ПРОТИВООПУХОЛЕВОЕ
ДЕЙСТВИЕ**

**ПРОТИВОПОКАЗАН
У ПАЦИЕНТОВ
С АЛЛЕРГИЕЙ НА СУЛЬФАНИАМИДЫ**

ЭТОРИКОКСИБ (АРКОКСИА)

СЕЛЕКТИВНЫЙ ЦОГ-2 ИНГИБИТОР

НЕ ВЛИЯЕТ НА:

- агрегацию тромбоцитов
- слизистую ЖКТ

ОКАЗЫВАЕТ ДЕЙСТВИЕ:

- анальгезирующее - ч/з 24 мин (длительность обезболивающего эффекта - 24 часа)
- противовоспалительное
- жаропонижающее

ПОКАЗАНИЯ -

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

- ✓ остеоартроз – 60 мг
- ✓ ревматоидный артрит – 90 мг
- ✓ анкилозирующий спондилит – 90 мг
- ✓ острый подагрический артрит – 120 мг

Применяется 1 раз/сут

Длительность терапии в дозе 120 мг/сут – не более 8 сут

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

***НАРКОТИЧЕСКИЕ (ОПИОИДНЫЕ
) АНАЛЬГЕТИКИ -***

**АНАЛЬГЕТИКИ, ДЕЙСТВИЕ КОТОРЫХ
ОБУСЛОВЛЕНО ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ С
ОПИОИДНЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ**

НАРКОТИЧЕСКИЕ (ОПИОИДНЫЕ) АНАЛЬГЕТИКИ :

- **ПОДАВЛЯЮТ ВОСПРИЯТИЕ БОЛИ**
- **↓ ЭМОЦИОНАЛЬНУЮ ОКРАСКУ БОЛИ**
- **↓ ВЕГЕТАТИВНОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ БОЛИ**
- **↑ ПЕРЕНОСИМОСТЬ БОЛИ**
- **ВЫЗЫВАЮТ ЛЕКАРСТВЕННУЮ
ЗАВИСИМОСТЬ**

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

ПОЛНЫЕ АГОНИСТЫ

- **МОРФИН**
- **ТРИМЕПЕРИДИН
(ПРОМЕДОЛ)**
- **ФЕНТАНИЛ**
- **СУФЕНТАНИЛ**
- **РЕМИФЕНТАНИЛ**
- **ПИРИТРАМИД**
- **ТРАМАДОЛ**

ЧАСТИЧНЫЕ АГОНИСТЫ

- **БУПРЕНОРФИН**

АГОНИСТЫ- АНТАГОНИСТЫ

- **НАЛОРФИН**
- **НАЛБУФИН**
- **ПЕНТАЗОЦИН**
- **БУТОРФАНОЛ**

ПОЛНЫЕ АНТАГОНИСТЫ

- **НАЛОКСОН**
- **НАЛТРЕКСОН**

НОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

- **воспринимает болевые импульсы**
- **проводит болевые импульсы**
- **формирует реакции на боль:**
 - **отрицательные эмоции**
 - **рефлекторные изменения функции внутренних органов**
 - **безусловные двигательные рефлексы**
 - **волевые усилия для устранения болевого воздействия**

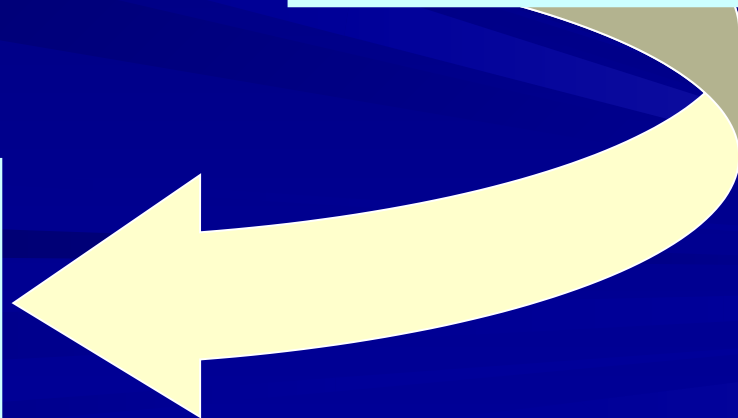
АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА НАРУШАЕТ

- ☹️ **восприятие боли**
- ☹️ **проведение болевых импульсов**
- ☹️ **формирование реакций на боль**

**Болевые
импульсы**

**Нейроны
антиноцицептивной
системы**

**УГНЕТЕНИЕ
ПЕРЕДАЧИ БОЛЕВЫХ
СИГНАЛОВ**



ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

**Ноцицептивная
система**



*Выделение
нейромедиаторов боли*

- брадикинин
- гистамин
- серотонин
- АЦХ, аденозин
- ПГ, ЛТ
- цитокины, ионы K^+ и H^+

**Антиноцицептивная
система**



Тормозят рц:

- опиоидов
- каннабиоидов
- глицина
- ГАМК

Антиноцицептивная система

Нейроны центрального серого в-ва головного мозга образуют аксоны к:

- коре больших полушарий
- лимбической системе
- полосатому телу
- таламусу, гипоталамусу
- ретикулярной фармации
- продолговатому мозгу
- спинному мозгу

МЕДИАТОРЫ опиоидной антиноцицептивной системы:
(пептиды)

- лей-энкефалин
- мет-энкефалин
- динорфины А, В
- β -эндорфин

**ОПИОИДНЫЕ ПЕПТИДЫ И НАРКОТИЧЕСКИЕ
АНАЛЬГЕТИКИ ВЗАИМОДЕЙСТВУЮТ С
МЕТАБОТРОПНЫМИ ОПИОИДНЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ 3-Х
ТИПОВ: μ , κ , δ**

**ЭНДОГЕННЫЕ ЛИГАНДЫ ОПИОИДНЫХ
РЕЦЕПТОРОВ**

Рецепторы	Эндогенные лиганды
μ	мет-энкефалин
	β -эндорфин
κ	динорфин А
δ	лей-энкефалин

ФУНКЦИИ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Функции	Рецепторы	Влияние агонистов
Анальгезия	$\mu_1, \kappa_3, \delta_1, \delta_2$	Усиление
Эйфория и лекарственная зависимость	μ	Усиление
Психотомиметическое действие	κ	Усиление
Седативное действие	μ, κ	Усиление
Дыхание	μ_2, κ, δ	Угнетение
Моторика ЖКТ	μ_2, κ, δ	Обстипация
Диурез	κ_1	Увеличение
Выделение гормонов:		
пролактин	μ_1	Увеличение
	$\mu, \mu/\delta, \delta$	Усиление

ФУНКЦИИ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Рецептор

Эффекты

μ-опиоидные рц

- Анальгезия (спинальная - μ_2 , супраспинальная - μ_1)
- Седативный эффект
- Эйфория
- Лекарственная зависимость
- Гипотермия
- Миоз
- Угнетение дыхательного центра (μ_2)
- \uparrow тонуса гладкой мускулатуры (μ_2)
- Регулируют процессы обучения, памяти, аппетит

ФУНКЦИИ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Рецептор	Эффекты
κ-опиоидные рц	<ul style="list-style-type: none">▪ Анальгезия (спинальная – κ1, супраспинальная - κ3)▪ Седативный эффект▪ Психотомиметический эффект▪ Спазм гладких мышц▪ Угнетение дыхания▪ ↑ диуреза (κ1)▪ Регулируют питьевую и пищевую мотивации

ФУНКЦИИ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Рецептор	Эффекты
δ-опиоидные рц	<ul style="list-style-type: none">▪ Анальгезия (спинальная – δ2, супраспинальная – δ1, δ2)▪ Гипотермия▪ Регулируют познавательную деятельность, настроение, двигательную активность, обоняние▪ Регулируют моторику ЖКТ▪ Регулируют функции ССС▪ Угнетают дыхание▪ Оказывают центральное гипотензивное действие

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

ВОЗДЕЙСТВИЕ НА
ОПИОИДНЫЕ РЦ

G-белки

Блокада
аденилатциклазы

↓ синтеза цАМФ

ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕЕ
ДЕЙСТВИЕ

Гиперполяризация
мембран

Открытие калиевых
каналов (μ , δ)

Блокада Ca^{2+} -
каналов (κ)

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

**ПРЕСИНАПТИЧЕСКИЕ
ОПИОИДНЫЕ РЦ**

**Блокада Ca²⁺-
каналов (κ)**

**↓ ВЫДЕЛЕНИЯ МЕДИАТОРОВ
НОЦИЦЕПТИВНЫХ СИГНАЛОВ**

**БЛОКАДА ПРОВЕДЕНИЯ
ИМПУЛЬСОВ В НОЦИЦЕПТИВНОЙ
СИСТЕМЕ**

**ПОСТСИНАПТИЧЕСКИЕ
ОПИОИДНЫЕ РЦ**

**ГИПЕРПОЛЯРИЗАЦИЯ
НЕЙРОНОВ**

**Открытие калиевых
каналов (μ, δ)**

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ:

- **АНАЛГЕЗИЯ**
- **УСПОКОЕНИЕ**
- **СОНЛИВОСТЬ**
- **ЭЙФОРИЯ/ДИСФОРИЯ**
- **УГНЕТЕНИЕ ДЫХАНИЯ**
- **ПОДАВЛЕНИЕ КАШЛЯ**
- **БРАДИКАРДИЯ**
- **ТОШНОТА, РВОТА**
- **СНИЖЕНИЕ ДИУРЕЗА**
- **МИОЗ**
- **ЗАПОР**
- **СПАЗМ МВП, ЖВП И ДР.**

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

ВЛИЯНИЕ НА ЦНС

Кора больших полушарий

- μ , $\uparrow\uparrow$ секреции дофамина (морфин):
 - эйфория
 - седативный эффект
 - поверхностный богатый сновидениями сон
- κ , $\downarrow\downarrow$ секреции дофамина (пентазоцин, налорфин):
 - дисфория (беспокойство, депрессия, странные мысли)
 - дезориентация
 - ночные кошмары, галлюцинации

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

ВЛИЯНИЕ НА ЦНС

Гипоталамус и железы внутренней секреции

- **Морфин** уменьшает выброс в гипоталамусе релизинг-гормонов для гонадотропинов и АКТГ:
- ↓↓секрецию ФСГ, ЛГ, тестостерона, АКТГ, ГК
- **Морфин** повышает выделение:
 - пролактина
 - гормона роста
 - вазопрессина
- **Морфин** в больших дозах:
- ↑↑ центр теплоотдачи: вызывает гипотермию

ВЛИЯНИЕ НА ЦНС

Средний мозг

- μ , κ в ядрах глазодвигательного нерва (морфин):
- миоз
- спазм аккомодации

Продолговатый мозг

Дыхательный центр

- μ , κ , δ (морфин):
- $\uparrow\uparrow$ р. дыхательного центра на CO_2 , ацидоз
- дыхание редкое, глубокое
- затем – редкое, поверхностное
- при тяжелой интоксикации – дыхание Чейн-Стокса
- паралич дыхательного центра
- тормозит кашлевой рефлекс
- **Фентанил:** ригидность дыхательной мускулатуры (с. «деревянной грудной клетки»)

ВЛИЯНИЕ НА ЦНС

Спинной мозг

Центр блуждающего нерва

- морфин:
- ↑↑ спинальные сухожильные рефлексy
- ↓↓ супраспинальные рефлексy

ВЛИЯНИЕ НА ССС

- Морфин:
- ↓↓ ЧСС, ↓↓ тонуса сосудов – ортостатическая гипотензия
- Тримеперидин (промедол):
- ↑↑ ЧСС
- Пентазоцин, буторфанол:
- ↑↑ ЧСС, ↑↑ КДД, ↑↑ работу сердца, ↑↑ АД
- ↑↑ АД в малом круге кровообращения

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

ВЛИЯНИЕ НА ОРГАНЫ С ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРОЙ

- **Морфин:**
 - бронхоспазм
 - спазм сфинктеров желудка, ЖВП, МВП
 - обстипация (μ_2 , κ , δ)
 - $\uparrow\uparrow$ давление в желчном пузыре
 - $\downarrow\downarrow$ рефлекс на мочеиспускание, дефекацию
- **миометрий (морфин):**
 - $\downarrow\downarrow$ тонус матки
 - $\downarrow\downarrow$ частоту и амплитуду сокращений при родах
 - удлиняет роды
 - угнетает дыхательный центр плода

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

ВЛИЯНИЕ НА ОРГАНЫ С ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРОЙ

- **Тримеперидин (Промедол):**
 - ↑↑ сократимость матки
 - способствует открытию шейки матки
 - не угнетает дыхательный центр плода
- **Пентазоцин:**
 - плохо проникает ч/з плацентарный барьер
 - почти не влияет на дыхательный центр плода

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

ФАРМАКОКИНЕТИКА

➤ **Морфин**

- Хорошо всасывается из кишечника, подкожной клетчатки, скелетных мышц
- При приеме внутрь биодоступность - 25% (пресистемная элиминация)
- Плохо проникает ч/з ГЭБ
- Метаболизируется в печени (N-диметилирование, глюкуронирование)
- Энтерогепатическая циркуляция

➤ **Тримеперидин (Промедол)**

- Биодоступность низкая – 40 – 60%
- Более эффективен при парентеральном введении (в 2 р)
- Лучше проникает ч/з ГЭБ

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

ФАРМАКОКИНЕТИКА

➤ **Фентанил**

- Высокая липофильность
- Эффект короткий (перераспределяется в жировые депо)
- Метаболизируется в печени (N-деалкилирование)

➤ **Бупренорфин**

- Хорошо всасывается в кровь при любых путях введения (внутри, п/я, п/к, в/м)
- Связывается с белками (90%)
- Метаболизируется в печени (N-деалкилирование, глюкуронирование)

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

ФАРМАКОКИНЕТИКА

➤ Пентазоцин

- Хорошо всасывается при приеме внутрь, но при этом биодоступность – 20% (пресистемная элиминация в печени)
- При п/к и в/м введении создает высокие % в крови (раздражающее действие, фиброз в месте инъекций)

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

ФАРМАКОКИНЕТИКА

➤ **Выводятся:**

- с желчью и мочой
- кумулируют при заболеваниях печени и почек (кроме ремифентанила)

➤ **Проникают:**

- ч/з плаценту (в меньшей степени – пентазоцин)
- в грудное молоко

➤ **Период полувыведения и продолжительность действия большинства наркотических анальгетиков 3 – 6 ч:**

- фентанила – 30 – 40 мин
- ремифентанила – 5 – 10 мин
- бупренорфина – 6 – 8 ч

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

ПРИМЕНЕНИЕ

- Состояния, сопровождающиеся острой болью:
 - травмы, ожоги, обморожения
 - инфаркт миокарда
 - перитонит
 - почечная колика (тримеперидин)
 - печеночная колика (бупренорфин, пентазоцин)
- Премедикация перед операцией у больных с сильной болью
- Купирование боли в п/операционном периоде
- Обезболивание родов (тримеперидин, пентазоцин)

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

ПРИМЕНЕНИЕ

- Онкологические заболевания (бупренорфин, буторфанол, налбуфин, пентазоцин, фентанил – ТТС ДЮРОГЕЗИК (72ч), морфин – МСТ КОНТИНУС, ДОЛТАРД (12ч), трамадол – ТРАМАЛ РЕТАРД, ТРАМУНДИН РЕТАРД)
- ✓ **Фентанил**
 - нейролептанальгезия (с дроперидолом, ТАЛАМОНАЛ)
 - атаралгезия (с фенозепамом, диазепамом)

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

ПРИМЕНЕНИЕ

- Для купирования боли, «по требованию»
- ✓ Методы введения:
 - в/в, в/м, п/к
 - постоянная в/в инфузия
 - «контролируемая пациентом анальгезия» (КПА) – п/к, в/в, эпидурально
- Препараты длительного действия:
 - фентанил – ТТС ДЮРОГЕЗИК (72ч)
 - морфин – МСТ КОНТИНУС, ДОЛТАРД (12ч)
 - трамадол – ТРАМАЛ РЕТАРД, ТРАМУНДИН РЕТАРД

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Возраст до 1 года (морфин – до 3-х лет)
- Сильное истощение
- Угнетение дыхания
- ЧМТ
- С осторожностью при нейрохирургических операциях (↑↑ ВЧД)
- **Фентанил:**
 - Кесарево сечение и др.
 - гипертензия малого круга кровообращения
 - пневмония, ателектаз, инфаркт легких, бронхиальная астма
 - паркинсонизм
- **Буторфанол, пентазоцин:**
 - ИБС
 - сердечная недостаточность

Морфин (Morphine)

ОСОБЕННОСТИ:

- Низкая стоимость, доступность
- Длительность действия – 3-6 ч
- Наличие лекарственных форм с замедленным высвобождением (до 24 ч)
- Анальгезия и ПЭ опосредованы μ -рц, могут быть устранены антагонистами (налоксон)
- **Показания:**
 - + премедикация
 - + пост/ операционное обезболивание
 - + анальгетический компонент общей анестезии
 - + анальгетический компонент эпидуральной анестезии (длительность ≥ 10 часов)
 - + у б-х на ИВЛ для адаптации к вентилятору

Морфин (Morphine)

ОСОБЕННОСТИ:

▪ Противопоказания:

- × неинтенсивная боль (опасность депрессии ЦНС)**
- × угнетение дыхательного центра**
- × боль в животе неясной этиологии**
- × тяжелая печеночная недостаточность**
- × внутричерепная гипертензия**
- × острая алкогольная интоксикация**
- × склонность к бронхоспазму**
- × возраст до 2,5 лет**
- × гиперчувствительность**

Морфин (Morphine)

ОСОБЕННОСТИ:

▪ Основные ПЭ:

- ✓ угнетение дыхания (особенно при сопутствующих заболеваниях органов дыхания)
- ✓ тошнота, рвота и др. (в анальгетических дозах)
- ✓ запоры (кишечная непроходимость)
- ✓ седативный эффект, сонливость
- ✓ толерантность (необходимость ↑↑ дозу и кратность приема)
- ✓ физическая зависимость

Морфин (Morphine)

**С немедленным
высвобождением**

30 мг каждые 3 – 4 ч внутрь

10 мг каждые 3 – 4 ч внутрь

**С замедленным
высвобождением**

МС-Контин,
ораморф

30 мг каждые 12 ч внутрь

Омнопон

ОСОБЕННОСТИ:

- Аналогичен морфину, но оказывает спазмолитическое действие
- **Показания:**
 - ✦ премедикация
 - ✦ пост/ операционное обезболивание
 - ✦ устранение сильных болей в других случаях

Тримеперидин (Промедол)

ОСОБЕННОСТИ:

- В 2 – 4 раза слабее морфина по обезболивающему действию
- Менше угнетает дыхательный центр
- Реже вызывает тошноту, рвоту
- Оказывает умеренное спазмолитическое действие
- Менше морфина повышает тонус кишечника, желчных путей
- Реже вызывает задержку мочеиспускания и опорожнения кишечника у пост/операционных больных
- ↑↑ тонус миометрия, ↑↑ сократимость миометрия
- Длительность действия 2 – 4 ч

Тримеперидин (Промедол)

ОСОБЕННОСТИ:

Показания:

- + премедикация**
- + пост/ операционное обезболивание**
- + устранение болевых с-мов (кишечная, почечная, печеночная колики)**
- + используется как анальгетический компонент общей и местной анестезии**

Фентанил (Phentanylum)

ОСОБЕННОСТИ:

- *Полный агонист короткого действия, эффект длится в течение 2 мин*
- *Сильно угнетает дыхание в анальгетических дозах (ИВЛ!)*
- *Возможно вторичное угнетение дыхания*
- *Вызывает ригидность мышц грудной клетки*
- *Повышает тонус гладких мышц*
- *Противопоказан при БОС*

Фентанил (Phentanylum)

ОСОБЕННОСТИ:

Показания

- **нейролептанальгезия**

Способ применения

- **в/м при премедикации 0,05-0,1 мг вместе с дроперидолом**
- **при вводимом наркозе в/в 1 мл 0,005% р-ра на 5 кг массы тела**
- **для поддержания анальгезии - 0,05-0,1 мг ч/з 20-30 мин**
- **при небольших операциях при местной инфильтрационной анестезии и купировании различных болевых синдромов вводят 0,5-1-2,0 мл**

Фентанил (Phentanylum)

ОСОБЕННОСТИ:

Побочные эффекты

- угнетение дыхания, ↓↓ЧСС
- ригидность мышц грудной клетки
- бронхоспазм
- привыкание, лекарственная зависимость

Антагонист - НАЛОКСОН

Противопоказания:

- акушерские операции
- БОС
- гипертензия в малом круге кровообращения
- угнетение дыхательного центра

Форма выпуска

Ампулы по 2 и 5 мл 0,005% раствора

**Фентанил входит в состав комбинированного препарата
таламонал**

Суфентанил (Sufentanylum)

ОСОБЕННОСТИ:

- является тиаминовым аналогом фентанила
- активнее фентанила в 5-10 раз
- быстро проникает ч/з ГЭБ
- быстро наступает эффект
- быстро перераспределяется в депо (жировая ткань, скелетные мышцы)
- T/2 - 13,7 мин

Побочные эффекты

- более выражено седативное действие
- чаще развиваются: брадикардия, миоз, угнетение дыхания, тошнота, рвота и спазм гладких мышц

Применение

- нейроанестезиология
- кардиохирургия

Ремифентанил (Remiphentanylum)

ОСОБЕННОСТИ:

- аналог фентанила ультракороткого действия для в/в введения
- эффект – ч/з 1,5 – 2 мин
- длительность действия – 5 – 12 мин
- T/2 – 3 - 10 мин
- быстро гидролизуется неспецифическими эстеразами крови и тканей
- может применяться при заболеваниях печени и почек
- не кумулирует

Побочные эффекты (прекращаются ч/з несколько мин после прекращения инфузии)

- угнетение дыхания, ↓↓ АД,
- тошнота, рвота
- ригидность скелетных мышц

Ремифентанил (Remiphentanylum)

ОСОБЕННОСТИ:

Противопоказания

- гиперчувствительность
- субдуральная анестезия
- эпидуральная анестезия
- грудной возраст
- возраст до 12 лет в кардиохирургии
- при индукции

Трамадол (Tramadol)

ОСОБЕННОСТИ:

Применение:

- болевой синдром умеренной интенсивности (в т.ч. при злокачественных новообразованиях, травмах, в послеоперационном периоде)
- проведение болезненных диагностических или терапевтических мероприятий
- профилактика и устранение постнаркозной мышечной дрожи
- в пред- и постнаркозном периодах м/ применять пероральные и ректальные формы (с высокой биодоступностью)

Трамадол (Tramadol)

ОСОБЕННОСТИ:

Противопоказания:

- ✓ угнетение дыхания, угнетение ЦНС
- ✓ риск суицида
- ✓ употребление психоактивных веществ
- ✓ прием ингибиторов МАО (и 2 нед после их отмены)
- ✓ тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность
- ✓ гиперчувствительность
- ✓ беременность (I триместр), лактация
- ✓ возраст до 1 года (для парентерального введения) и до 14 лет (для приема внутрь)

Трамадол (Tramadol)

ОСОБЕННОСТИ:

Ограничения к применению:

- ✓ опиодная наркомания
- ✓ нарушение сознания различного генеза
- ✓ повышенное ВЧД, ЧМТ, эпилепсия
- ✓ боль в брюшной полости неясного генеза (острый живот)
- ✓ нарушение функции почек и/или печени

Побочные эффекты:

▪ **нервная система и органы чувств:** ↑↑ потоотделение, головокружение, головная боль, слабость, утомляемость, заторможенность, парадоксальная стимуляция ЦНС, сонливость, спутанность сознания, нарушение координации движений, *судороги центрального генеза*, депрессия, амнезия, нарушение когнитивных функций, парестезии, нарушение зрения, вкуса

Трамадол (Tramadol)

ОСОБЕННОСТИ:

Побочные эффекты:

- **ЖКТ:** сухость во рту, тошнота, рвота, метеоризм, боль в животе, запор/диарея, затруднение при глотании
- **ССС:** ↑↑ЧСС, ортостатическая гипотензия, синкопе, коллапс
- **мочеполовая система:** затрудненное мочеиспускание, дизурия, задержка мочи, нарушение менструального цикла
- **аллергические реакции:** крапивница, зуд, экзантема, буллезная сыпь
- **прочие:** одышка; при длительном применении - лекарственная зависимость, при резкой отмене – с. отмены

Трамадол (Tramadol)

50 мг 4 раза/ день

Часто - тошнота

При дозах ≥ 400 мг/сут м/б
эпилептические припадки

Бупренорфин (Buprenorphine)

ОСОБЕННОСТИ:

- Частичный агонист
- По анальгетической активности сильнее морфина (в 20 – 50 раз)
- Действует длительнее морфина (6 – 8 ч)
- Не угнетает дыхательный центр
- Оказывает пр/ шоковое действие
- Не вызывает привыкания, лекарственной зависимости

Показания к применению:

- болевые синдромы в п/ опер периоде
- премедикация
- *тяжелые травмы, массовые травматические поражения (сублингвальные табл длительного действия, 8-12 час)*
- *облегчает транспортировку тяжелых больных*

Бупренорфин (Buprenorphine)

ОСОБЕННОСТИ:

Способ применения:

Вводят в/м или в/в медленно по 0,3 мг (1 мл) каждые 6-8ч, при необходимости дозу можно увеличить

Внутрь принимают по 1-2 таблетки под язык каждые 6-8 ч

Побочные действия:

НАЛОКСОН устраняет
эффекты частично

- сонливость, тошнота, рвота
- депрессия дыхания в пост/наркозном п-де (ИВЛ в теч нескольких часов после операции)

Бупренорфин (Buprenorphine)

ОСОБЕННОСТИ:

Противопоказания:

- ✓ гиперчувствительность
- ✓ беременность, лактация
- ✓ возраст до 12 лет
- ✓ не применяется для кратковременного обезболивания, купирования слабых болевых с-мов

С осторожностью назначают

- ✓ при нарушении дыхания
- ✓ на фоне приема ингибиторов МАО, средств, угнетающих ЦНС

Форма выпуска:

таблетки подъязычные по 0,0002 г (0,2 мг)
ампулы по 1 и 2 мл (1 мл содержит 0,00003 г /0,3 мг)

ОСОБЕННОСТИ:

- + являются парциальными агонистами или антагонистами *μ-рц*
- + являются агонистами *κ-рц*
- + используют у больных, не применяющих опиоиды, т.к. они **блокируют** действие морфина и родственных соединений
- + **провоцируют** развитие абстинентного с-ма
- + **чаще развивается** дисфория, психотомиметические осложнения
- + **реже вызывают** запоры, угнетение дыхания, зависимость

АГОНИСТЫ-АНТАГОНИСТЫ

- НАЛОРФИН
- НАЛБУФИН
- ПЕНТАЗОЦИН
- БУТОРФАНОЛ

Налорфин (Nalorphinum)

ОСОБЕННОСТИ:

- анальгетический эффект слабее, чем у морфина
- **ослабляет** ↓↓ дыхания, ↓↓ АД, аритмии и др. изменения, которые вызывают морфин и его аналоги
- **уменьшает:**
 - анальгезирующее действие морфина и др. опиоидов (в терапевтических дозах – антагонист μ и агонист $k3$ – рц, в больших дозах – анальгезия ч/з активацию $k3$ – рц)
 - влияние на тонус гладкой мускулатуры

Побочные эффекты

- психотомиметическое д-е, галлюцинации

Налорфин (Nalorphinum)

ОСОБЕННОСТИ:

Применение

- антидот (противоядие) лекарственных средств группы опия
- вводят в/в, в/м п/к:
- **взрослым** - 0,005-0,01 г (1-2 мл 0,5% раствора)
- при неэффективности - повторить ч/з 10-15 мин
- общая доза не должна превышать 0,04 г (8 мл 0,5% р-ра)

Побочные действия

- в больших дозах: тошнота, миоз, сонливость, головная боль, возбуждение
- у наркоманов (морфинистов): приступ абстиненции

Противопоказания:

- гиперчувствительность

Форма выпуска

- ампулы по 1 мл 0,5% р-ра (для взрослых)
- ампулы по 0,5 мл 0,05% р-ра (для новорожденных)

Налбуфин (Nalbuphin)

ОСОБЕННОСТИ:

- *антагонист μ -рц и агонист κ -рц*
- обезболивающее действие – ч/з активацию *$\kappa 1$ и $\kappa 3$ - рц*
- нарушает межнейронную передачу болевых импульсов на разных уровнях ЦНС, тормозит условные рефлексy
- оказывает выраженное седативное действие
- по анальгезирующему действию аналогичен морфину
- не дает дисфории
- минимальный наркотенный потенциал
- вызывает миоз, дисфорию, рвоту

- *меньше влияет*, чем морфин, фентанил и промедол на:
 - дыхательный центр
 - тонус гладких мышц
 - моторику желудочно-кишечного трака

Налбуфин (Nalbuphin)

ОСОБЕННОСТИ:

- **Особенности фармакокинетики:**
 - **проникает:**
 - через гематоплацентарный барьер
 - в грудное молоко
 - метаболизируется в печени
 - экскретируется ч/з ЖКТ, незначительная часть - почками
 - T/2 - 2,5-3 час

- **Терапевтический эффект** при в/м введении:
 - развивается в теч 10 -15 мин
 - максимум – ч/з 30 мин
 - длительность – 3 – 6 ч

Налбуфин (Nalbuphin)

ОСОБЕННОСТИ:

Применение

- выраженный болевой с-м, в том числе:
- п/операционная боль
- болевой с-м при ОИМ
- боль во время родов

Способ применения

- вводится в/в, в/м

Дозы:

- взрослым - по 0,15-0,3 мг/кг массы тела
- интервал между введением - не менее 4 часов
- максимальная разовая доза - 0,3 мг/кг массы тела пациента
- максимальная суточная - 2,4 мг/кг массы тела пациента

Не рекомендуется применять более 3 дней подряд

У пациентов с опиатной зависимостью может развиваться

с.отмены, который купируется морфином

Налбуфин (Nalbuphin)

ОСОБЕННОСТИ:

- Не сочетают с агонистами опиоидных рц
- Пациентам, которые получали перед началом терапии морфин и др. опиоды, назначают 25% от стандартной дозы налбуфина

Побочные действия:

ССС: изменение АД и сердечного ритма

ЖКТ: тошнота, рвота, боль в эпигастрии, кишечная колика

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы:

сонливость, галлюцинации, эмоциональная лабильность, депрессия, эйфория, парестезии, нарушения речи

Аллергические реакции: крапивница, чрезмерное потоотделение, отек Квинке, респираторный дистресс-с-м

Другие: диспноэ, бронхоспазм, ↓↓ дыхания, приливы, ↓↓ остроты зрения, позывы к мочеиспусканию

Налбуфин (Nalbuphin)

ОСОБЕННОСТИ:

Резкая отмена налбуфина после длительной терапии может привести к развитию *с. отмены*

С осторожностью:

- при нарушении функции печени и почек
- при остром инфаркте миокарда
- при проведении операций на органах гепатобилиарной системы (риск развития спазма сфинктера Одди)
- ослабленным и пожилым пациентам

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Отмечается увеличение риска развития тошноты и рвоты при сочетанном применении налбуфина с:

- ✓ пенициллинами
- ✓ производными фенотиазина (нейролептики)

Пентазоцин (Pentazocinum)

ОСОБЕННОСТИ:

- Обладает высокой анальгетической активностью (к1-рц)
- Парциальный агонист μ -рц и агонист к-рц

Показания к применению:

- Боли различной этиологии

Способ применения:

- вводят парентерально (п/к, в/м, в/в)
- при хронических болях – внутрь

Доза для взрослых

- п/к, в/м, в/в - 0,03 г (30 мг), а при сильных болях - 0,045 г (45 мг)
- повторно вводят п/к, в/м ч/з 3-4 ч, в/в – ч/з 2-3 ч

Внутрь назначают взрослым по 0,05 г (1 табл) 3-4 раза/д, при сильных болях разовую дозу увеличивают до 0,1 г

Суточная доза для взрослых - не более 350 мг внутрь

Пентазоцин (Pentazocinum)

ОСОБЕННОСТИ:

Побочные действия:

- дисфория, психотомиметическое действие
- тошнота, рвота
- головокружение
- усиленное потоотделение, покраснение кожи
- угнетение дыхания
- задержка мочи

Противопоказания:

- ✓ наркомания (опасность развития абстиненции)

С осторожностью

- ✓ у больных, получавших ранее большие дозы наркотических анальгетиков

Форма выпуска:

таблетки по 0,05 г (50 мг)

ампулы по 1 мл, содержащие 0,03 г (30 мг) пентазоцина

Буторфанол (Butorfanolum)

ОСОБЕННОСТИ:

- По анальгетическому д-ю в 3 – 5 раз сильнее морфина
- Продолжительность действия 3 – 4 ч
- Менее угнетает дыхательный центр
- Имеет более низкий наркогенный потенциал
- Не влияет на тонус сфинктеров и моторику ЖКТ и других гладкомышечных органов
- устраняет эффекты фентанила, в т.ч. Депрессию дыхания, анальгезию

Показания к применению:

- Компонент премедикации, общей анестезии
- Пост/операционные боли и др.

Буторфанол (Butorfanolum)

ОСОБЕННОСТИ:

Противопоказания:

- ✓ ОИМ
- ✓ Внутричерепная гипертензия
- ✓ Легочная гипертензия
- ✓ Тяжелые нарушения функции печени, почек
- ✓ Гиперчувствительность
- ✓ Беременность, лактация
- ✓ Лекарственная зависимость от опиоидных анальгетиков
- ✓ При кратковременных операциях не применяется, т.к. м/б длительная постнаркозная депрессия дыхания

Буторфанол (Butorfanolum)

ОСОБЕННОСТИ:

Побочные эффекты:

- Сонливость, дисфория
- Тошнота, рвота, потливость
- ↑↑ Д в малом круге кр/обращения, ↑↑ Д в легочных артериях, ↑↑ легочное сосудистое сопротивление, ↑↑ работа сердца

С осторожностью:

- ✓ при ↑↑ АД, ИБС, угнетении дыхания

Нельзя сочетать с фентанилом и другими агонистами опиоидных рц из-за антагонистической активности

Налоксон (Naloxonium)

ОСОБЕННОСТИ:

- является универсальным конкурентным антагонистом (μ -рц) опиоидных анальгетиков, блокируя связывание агонистов или вытесняя их из опиатных рц
- лишен морфиноподобной активности
- эффект - ч/з неск сек при в/в введении
- действует кратковременно

Показания:

- острая интоксикация наркотическими анальгетиками
- алкогольная кома
- различные виды шока

Способ применения:

применяют налоксон в дозе 0,4-0,8 мг

для устранения интоксикации при применении агонистов-антагонистов (пентазоцин, налбуфин, буторфанол) требуются большие дозы налоксона (до 10-15 мг)

Налоксон (Naloxonium)

ОСОБЕННОСТИ:

Способ применения:

для диагностики наркомании вводят 0,5 мг налоксона при употреблении “чистых” агонистов (морфин, омнопон и т.д.) и более высокие дозы при употреблении агонистов-антагонистов

Побочные действия:

введение налоксона страдающим наркоманией вызывает приступ абстиненции, чем иногда пользуются для выявления заболевания:

- ✓ дрожь, потливость
- ✓ ↑ЧСС, ↑АД, аритмии
- ✓ отек легких
- ✓ остановка кровообращения
- ✓ тошнота, рвота

Налоксон (Naloxonium)

ОСОБЕННОСТИ:

Противопоказания:

- гиперчувствительность

Форма выпуска:

ампулы по 1 мл, содержащих 0,4 мг налоксона
специальная лекарственная форма для новорожденных -
Narcan neonatal - 0,02 мг налоксона в 1 мл р-ра

Налтрексон (Naltrexonun)

ОСОБЕННОСТИ:

- является антагонистом опиатных рц
- активнее налоксона
- эффективен при приеме внутрь

Показания к применению:

лекарственная зависимость к опиатам

Способ применения:

внутри - 50 мг в день

эффект наступает ч/з 1-2 ч и продолжается до 24-48 ч

Побочные действия:

приступ абстиненции, чем иногда пользуются для выявления заболевания

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к препарату.

Форма выпуска:

таблетки по 0,05 г (50 мг)

ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ МОРФИНОМ

При в/в введении:

- ✓ **СТД - 10 мг**
- ✓ **средняя токсическая доза – 30 мг**
- ✓ **средняя летальная доза – 120 мг**

ДИАГНОСТИКА:

- ***КОМА***
- ***МИОЗ***
- ***УГНЕТЕНИЕ ДЫХАНИЯ***

ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ МОРФИНОМ КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- **ЦНС:** эйфория, утрата болевых р-ций, гипотермия, ↑ВЧД, отек мозга, тонико-клонические судороги, ступор, кома, спинальные сухожильные рефлексy сохранены
- **ССС:** аритмии, ↓АД, отек легких
- **Глаз:** миоз, (при сильной гипоксии – мидриаз)
- **Бронхи:** бронхоспазм, дыхание поверхностное, редкое, затем – периодическое
- **ЖКТ:** рвота, задержка дефекации
- **МВП:** задержка мочеиспускания
- **Сильная потливость**
- **Гипогликемия**
- **Паралич дыхательного центра (смерть)**

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ:

➤ Ликвидация дыхательных расстройств:

- интубация трахеи**
- отсасывание слизи**
- ИВЛ, оксигенотерапия**

➤ Конкурентные антагонисты:

○ налоксон:

**○ при в/в введении действует 1 – 4 ч, вводят в/в
капельно**

○ в дозах 12 – 24 мг не влияет на ЦНС

**○ в дозах ≥ 24 мг – сонливость, ↓ памяти, ↑ АД,
↑ выброс ЛГ, ФСГ, АКТГ, пролактина, ГК, КА**

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ:

➤ Конкурентные антагонисты:

○ налтрексон:

○ назначают внутрь, длительность действия – 24 ч

○ в больших дозах – гепатотоксичность, тошнота, рвота, головная боль, тревога, дисфория, кожная сыпь

➤ Удаление невсосавшегося яда:

○ промывание желудка (уголь активированный, калия перманганат)

ХРОНИЧЕСКОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

ДИАГНОСТИКА:

- **ТОЛЕРАНТНОСТЬ**
- **АБСТИНЕНЦИЯ**
- **ЗАВИСИМОСТЬ (ПРИСТРАСТИЕ)**

ЭЙФОРΙΑ:

- ✓ активация μ -рц
- ✓ $\uparrow\uparrow$ ДА в структурах мозга, участвующих в формировании «+» эмоций (кора, полосатое тело, гиппокамп, амигдала, гипоталамус)
- ✓ эйфория + депрессия при отмене = **психическая зависимость**

ХРОНИЧЕСКОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

ФИЗИЧЕСКАЯ ЗАВИСИМОСТЬ:

✓ изменение метаболизма нейромедиаторов +
абстинентный с-м = **физическая зависимость**

АБСТИНЕНТНЫЙ СИНДРОМ:

- желание принимать наркотическое средство
- раздражительность, дисфория, тревога, бессонница
- боль, атаксия, частое дыхание, гипертермия
- зевота, тошнота, рвота, диарея
- мидриаз
- потливость, пилоэрекция, ↑↑АД

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

- **АМИНОАЦЕТАФЕН**
- **ФЕНАЦЕТИН**
- **АМИТРИПТИЛИН**
- **КЛОНИДИН**
- **КАРБАМАЗЕПИН**