Содержание:

1.Введение

2. Классификация и механизм действия

3.Фармакологические свойства

4.Фармакокинетические свойства

5.Показания к применению.

6.Побочные эффекты

7.Противопоказания и предостережения

8.Взаимодействия с другими лекарственными средствами

9.Использованная литература

1.Боль сопровождает большинство заболеваний. Проблема обезболивания была и есть одна из основных, решение которой способно значительно улучшить качество жизни пациента. Неопиоидные анальгетики в значительной степени дают такую возможность. Они известны уже почти полторы сотни лет. С тех пор были созданы многие десятки препаратов, которые широко используются в медицинской практике. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано около 2000 препаратов группы.

2.КЛАССИФИКАЦИЯ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

Для неопиоидных анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) характерны три основных свойства. С одной стороны, они обладают способностью подавлять боль; с другой — тормозят любой воспалительный процесс, независимо от вызвавшей его причины, и, помимо этого, они оказывают жаропонижающее действие. Однако соотношение и выраженность этих фармакологических эффектов у разных препаратов неодинаковы. Ориентируясь на этот принцип, выделяют следующие группы ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств:

обладающие анальгетическим и сильным противовоспалительным действием;

обладающие анальгетическим и умеренно выраженным противовоспалительным действием;

обладающие анальгетическим, но слабо выраженным противовоспалительным действием.

К первой группе относят производные салициловой кислоты (ацетилсалициловая кислота), производные фенилуксусной кислоты (диклофенак натрий). Ко второй — производные фенилпропионовой кислоты (ибупрофен, кетопрофен). Препараты двух первых групп получили название нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Наиболее популярным представителем третьей группы является парацетамол, практически лишенный противовоспалительных свойств.

Неопиоидные анальгетики и НПВС широко используются в клинике и являются мощно развивающейся фармакологической группой. Это обусловлено потребностью медицинской практики, которая нуждается в обезболивающих средствах, лишенных тех нежелательных эффектов, что присущи опиоидным анальгетикам (привыкание, зависимость). Однако терапевтическое действие неопиоидных анальгетиков и НПВС также сопровождается побочными явлениями (иными, но иногда весьма серьезными).

Механизм действия неопиоидных анальгетиков обусловлен, прежде всего, способностью угнетать циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты и, следовательно, понижать синтез простагландинов.

Простагландины принимают участие в регуляции многих физиологических процессов в организме (свертывание крови, овуляция, тонус матки, сосудистый тонус, рост нервной ткани, метаболизм костной ткани, заживление ран, состояние ЖКТ, функция почек и др.). При развитии процессов воспаления они вызывают расширение сосудов, гиперемию, лихорадку, повышение чувствительности болевых рецепторов к действию медиаторов воспаления (брадикинин, гистамин и др.) и центров терморегуляции в ЦНС — к пирогенам.

В последние годы было обнаружено, что циклооксигеназа представлена в организме тремя изоформами: ЦОГ-1, ЦОГ-2 и ЦОГ-3.

ЦОГ-1 является структурным ферментом и участвует в синтезе простагландинов, обеспечивающих регуляцию физиологического состояния клеток.

ЦОГ-2 в основном осуществляет синтез простагландинов при воспалительных процессах в организме. В норме количество ЦОГ-2 в большинстве тканей очень незначительно, но при воспалении ее содержание возрастает более чем в 50 раз. Таким образом, ЦОГ-2 можно рассматривать как индуцируемую форму фермента. Очевидно, что основное терапевтическое действие лекарственных средств обусловлено влиянием на ЦОГ-2, а нежелательные побочные эффекты связаны с угнетением ЦОГ-1.

ЦОГ-3 преимущественно локализована в нервных клетках ЦНС.

Таблица 1

ГРУППЫ НЕОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЛИЯНИЯ НА ИЗОФЕРМЕНТЫ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ [Насонов Е.Л., РМЖ, 11(7), 2003]

Группы препаратов Примеры

Неселективные ингибиторы ЦОГ "традиционные" НПВС

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 коксибы (целекоксиб, рофекоксиб)другие

(мелоксикам, нимесулид)

Селективные ингибиторы ЦОГ-3 парацетамол

Селективные ингибиторы ЦОГ-1 низкие дозы АСК (блокируют ЦОГ-1

зависимую агрегацию тромбоцитов,но не

обладают противовоспалительной и

анальгетической активностью)

Традиционные препараты группы ингибируют все изоформы фермента, однако выраженность действия на каждую из изоформ различна. Одни лекарственные средства (ацетилсалициловая кислота, индометацин) в большей степени ингибируют ЦОГ-1, и, следовательно, опасность побочных эффектов у них выше, чем у препаратов, оказывающих равное влияние на изоферменты, а тем более у соединений, преимущественно угнетающих ЦОГ-2. Иногда эту группу препаратов подразделяют на селективные (нимесулид, мелоксикам) и специфические ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб). Изоформу ЦОГ-3 способны ингибировать парацетамол и метамизол натрий (последний запрещен к применению во многих странах из-за высокого риска развития гематотоксических осложнений). Таким образом, рассматривая современную классификацию неопиоидных анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств, необходимо учитывать влияние препаратов на изоформы циклооксигеназы (таблица 1), так как от этого зависит терапевтическое действие и побочные эффекты соединений.

Однако только ингибированием ЦОГ нельзя объяснить все фармакологические эффекты НПВС, особенно при применении высоких доз препаратов. Так, противовоспалительная и обезболивающая активность неопиоидных анальгетиков часто не коррелирует со степенью снижения уровня простагландинов. Кроме того, некоторые побочные эффекты (шум в ушах, депрессия, менингит, дезориентация, гепатит, интерстициальный нефрит) не связаны с действием НПВС на ЦОГ.

Исследования последних лет показали, что нестероидные противовоспалительные средства могут ингибировать синтез протеогликана клетками суставного хряща, стимулировать пролиферацию Т-клеток и препятствовать активации нейтрофилов, нарушать их адгезивные свойства, увеличивать синтез интерлейкина-2 лимфоцитами.

3.ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Неопиоидные анальгетики и НПВС, снижая синтез простагландинов, проявляют противовоспалительное действие и уменьшают гиперальгезию в очаге воспаления. Необходимо учитывать, что один и тот же препарат в разной степени ингибирует циклооксигеназу разных тканей, а один и тот же фермент обладает неодинаковой чувствительностью к препаратам различного химического строения.

Устранение гиперальгезии в очаге воспаления кроме снижения концентрации простагландинов связано с ингибированием синтеза медиаторов воспаления (кининов, гистамина, серотонина и др.), уменьшением содержания эндоперекисей, свободных радикалов, торможением перекисного окисления липидов. Анальгезию усиливает ингибирование гиалуронидазы и уменьшение проницаемости капилляров, что способствует антиэкссудативному действию препаратов. В результате ограничивается распространение и прогрессирование воспалительного процесса. Таким образом, обезболивание в очаге воспаления, прежде всего, результат противовоспалительного действия анальгетиков этого класса.

Уменьшение поступления простагландинов в структуры ЦНС, участвующие в восприятии боли, в значительной степени обеспечивает центральный компонент обезболивающего действия неопиоидных анальгетиков. Кроме того, как обнаружено в последнее время, препараты этого класса усиливают выброс эндорфинов. За счет этого эффекта данные анальгетики способны угнетать центры болевой чувствительности в таламусе и проведение болевых импульсов по восходящим путям спинного мозга. Эти препараты способны активировать тормозные импульсы из центра антиноцицептивной системы (околоводопроводное серое вещество). Однако в отличие от опиоидных анальгетиков они не влияют на суммацию подпороговых импульсов в ЦНС.

Анальгезирующее действие этих препаратов эффективно при суставных, неврологических, мышечных, при зубной и головной болях.

Жаропонижающий эффект заключается в снижении лихорадочной температуры тела, но не ниже нормальной. Лихорадка является следствием повышенного образования простагландинов Е2, вызванного эндогенными и экзогенными пирогенами. НПВС, тормозя образование ПГЕ2, восстанавливают нормальную активность нейронов терморегулирующих структур ЦНС и повышают теплоотдачу путем излучения тепла с поверхности кожи и испарения жидкости в виде пота.

Торможение циклооксигеназы НПВС приводит к уменьшению синтеза тромбоксана A2, что сопровождается развитием антиагрегационного действия. Однако практически значимые величины снижения синтеза этого эйкозаноида наблюдаются при использовании ацетилсалициловой кислоты, которая в отличие от других препаратов группы необратимо ингибирует этот фермент в тромбоцитах. Ее противосвертывающее действие усиливается наличием антагонистических свойств к витамину К, что приводит к снижению концентрации II, VII, IX, X факторов свертывания в плазме крови. Все это, однако, увеличивает риск геморрагических осложнений при назначении ацетилсалициловой кислоты.

4.ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакокинетические характеристики различных НПВС во многом схожи. Препараты группы хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта. В крови практически полностью связываются с альбуминами, вытесняя из связи с ними молекулы других химических соединений, в том числе лекарственных средств. Это приводит к увеличению свободной фракции последних и усиливает их действие. У новорожденных неопиоидные анальгетики и НПВС способны вытеснять билирубин из связи с белками, что может вызвать энцефалопатию.

Следует отметить, что НПВС хорошо проникают в синовиальную жидкость, и это позволяет применять данные лекарственные средства при воспалительных заболеваниях суставов.

Биотрансформируются препараты в печени, метаболиты выводятся с мочой. Лекарственные средства группы отличаются скоростью экскреции. По длительности периода полувыведения их делят на препараты короткого действия (t1/2<4 ч): ацетилсалициловая кислота, диклофенак, индометацин, ибупрофен, кетопрофен, фенопрофен, толметин, производные антраниловой кислоты; средней продолжительности (до t1/2 до 20 ч): напроксен, сулиндак, дифлунизал; длительного действия (t1/2>24 ч): набуметон, фенилбутазон, оксикамы.

Можно выделить несколько направлений в применении неопиоидных анальгетиков и НПВС: в качестве противовоспалительных средств, обезболивающих, жаропонижающих лекарственных средств, антиагрегантов. Для удобства применения при определенных заболеваниях препараты выпускаются в различных лекарственных формах: таблетки, таблетки-ретард, ректальные свечи, раствор для в/м введения и в виде средств для местного применения (мази, гели и т.д.).

5.ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Воспалительный синдром при ревматизме, артритах различной этиологии (ревматоидный, подагрический, инфекционно-аллергический и др.), анкилозирующем спондилите (болезнь Бехтерева), синдроме Рейтера. Менее эффективны НПВС при системной красной волчанке, склеродермии и других коллагенозах.

Различные неврологические заболевания (невралгии, радикулоневриты, ишиас, люмбаго и т.п.).

Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата (остеохондроз, остеоартроз, миозит и др.).

С целью обезболивания в послеоперационном периоде (сначала вместе с наркотическими анальгетиками, а с уменьшением остроты боли — в монотерапии).

Бытовые и спортивные травматические повреждения опорно-двигательного аппарата.

Зубная и головная боли.

Острая боль спастического характера (почечная или печеночная колики). В этом случае в комбинации со спазмолитическими средствами.

В качестве жаропонижающих средств при лихорадке. Ограничением служит степень повышения температуры (выше 38,5оС) и возраст пациента (противопоказаны у детей).

Различные формы ИБС (стенокардия, острый инфаркт миокарда), транзиторные нарушения мозгового кровообращения. Наиболее выраженными антиагрегантными свойствами обладает ацетилсалициловая кислота.

Первичная дисменорея.

Энурез, связанный с повышенным синтезом простагландинов в почках и в стенке мочевого пузыря.

6.ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Основные нежелательные явления, возникающие при назначении препаратов группы, связаны со снижением уровня простагландинов. Особенно чувствительна к этому процессу пищеварительная система, осложнения со стороны которой наблюдаются почти у 40% пациентов. Спектр побочных эффектов широк: от диспептических расстройств до возникновения язв, их перфораций и кровотечений.

НПВС обладают нефротоксичностью и вызывают нарушения ауторегуляции почечного кровотока. Это побочное действие приводит к задержке воды, гипернатриемии, увеличению уровня креатинина в сыворотке крови и повышению артериального давления. Осложнением применения некоторых НПВС является интерстициальный нефрит; отдельные препараты (фенилбутазон) вызывают отеки.

Со стороны сердечно-сосудистой системы, помимо уже отмечавшегося повышения артериального давления, возможно развитие сердечно-сосудистой недостаточности, стенокардии, нарушений сердечного ритма, цереброваскулярных явлений и т.п.

Прием лекарственных средств группы может вызвать такие серьезные реакции, как угнетение кроветворения, метгемоглобинемия, анемия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения. Возможны поражения печени, сопровождаемые, как правило, желтухой.

Аллергические реакции вероятны при приеме любого представителя группы. Развитие «аспириновой триады» (синдрома Видаля), а у детей — формирование синдрома Рейя (гепатоэнцефалопатия с высоким риском летального исхода) являются наиболее тяжелыми проявлениями побочного действия НПВС и, прежде всего, ацетилсалициловой кислоты.

Могут наблюдаться нарушения со стороны нейросенсорной сферы; возможны головные боли, головокружение, расстройства сна, иногда галлюцинации и спутанность сознания.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2, хотя и в меньшей степени, но тоже вызывают побочные реакции. Так, при применении первого препарата с этим механизмом действия — целекоксиба — отмечены артериальная гипертензия, кардио- и цереброваскулярные явления, единичные случаи перикардиального выпота и эндокардита.

Для уменьшения вероятности проявления и тяжести побочных эффектов в настоящее время разрабатываются схемы и способы применения как традиционных, так и новых НПВС. Одна из таких схем представлена в таблице 2. Выпускаются комбинированные препараты, которые содержат НПВС и средства профилактики и/или коррекции побочного действия (например, диклофенак и мизопростол).

Назначать препараты группы НПВС необходимо индивидуально, так как одно и то же лекарственное средство обладает различной эффективностью у разных пациентов. Как правило, начинают с препарата, у которого терапевтическая активность сочетается с низкой частотой побочных реакций. Решение о замене лекарственного средства следует принимать спустя 3—4 недели после начала курса терапии, так как противовоспалительное действие НПВС развивается в течение этого времени. Обезболивающий эффект достигается в первые часы после приема ЛС. Кроме того, следует учитывать, что желательный терапевтический эффект препарата зависит от дозы.

7.ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

Неопиоидные анальгетики и НПВС противопоказаны при гиперчувствительности, желудочно-кишечных кровотечениях, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенном колите, синдроме Рейя, «аспириновой» астме (провоцируемой приемом ацетилсалициловой кислоты или др. НПВС). Нарушения функции печени и почек, застойная сердечная недостаточность, тяжелая артериальная гипертензия, геморрагические диатезы, лейкопения, тромбоцитопения также являются противопоказаниями для назначения НПВС. Нельзя их применять при беременности (особенно в I и III триместрах) и в период кормления грудью. При необходимости приема этих лекарственных средств грудное вскармливание прекращают. Дефицит витамина K — противопоказание для приема препаратов этой группы.

Детский, а для некоторых препаратов и юношеский (для отдельных лекарственных средств до 18 лет) возраст являются препятствием для применения НПВС. Они противопоказаны пациентам пожилого возраста (старше 65 лет).

При назначении НПВС необходим контроль картины периферической крови, функциональной активности печени и почек. Особенно внимательно необходимо следить за состоянием ЖКТ с целью предупреждения и/или выявления ульцерогенного действия препаратов, для профилактики которого рекомендуется одновременно назначать средства, обладающие гастропротекторным действием. У пациентов пожилого возраста или с артериальной гипертензией следует регулярно контролировать артериальное давление. В этом случае, а также при сердечной недостаточности необходимо с осторожностью выбирать НПВС, учитывая, что они влияют на содержание простагландинов, которые играют важную роль в регуляции почечного кровотока.

Требуется соблюдать осторожность при назначении препаратов этой группы, если к одному из них отмечались аллергические реакции, так как высока вероятность перекрестной сенсибилизации. Необходимо учитывать, что НПВС могут вызывать бронхоспазм у больных бронхиальной астмой. При приеме некоторых НПВС следует прекратить занятия видами деятельности, требующей быстроты психомоторных реакций и повышенной внимательности.

Очевидно, что препараты, изменяющие содержание простагландинов, могут оказывать влияние на состояние гладких мышц матки, т.е. при приеме НПВС будет наблюдаться падение тонуса миометрия. В последние недели беременности это может привести к торможению родовой деятельности. Следует учитывать, что некоторые НПВС обладают тератогенным действием, особенно при их приеме в первом триместре беременности. Так как часть введенной дозы препаратов группы НПВС выводится с грудным молоком, они могут вызвать нежелательные явления у ребенка, например кровотечения при нарушении функции тромбоцитов.

При назначении препаратов необходимо учитывать возраст пациента. Запрещено назначение ацетилсалициловой кислоты детям и подросткам с вирусными заболеваниями из-за повышенного риска развития синдрома Рейя. Высок риск

побочных эффектов при назначении НПВС больным пожилого возраста. Такие пациенты требуют особо внимательного подбора доз и схем лечения, контроля за

уровнем артериального давления, состоянием почек, печени, желудочно-кишечного тракта.

8.ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Опиоидные анальгетики и седативные препараты усиливают обезболивающее действие НПВС. Синергизм, развивающийся при совместном применении опиоидных и неопиоидных анальгетиков, позволяет снижать дозы опиоидов, замедлять развитие привыкания и зависимости.

Глюкокортикоиды и НПВС синергически действуют на воспалительные процессы. Однако они взаимно усиливают и негативное влияние на слизистую желудочно-кишечного тракта.

Влияя на почечный кровоток, НПВС снижают мочегонное действие диуретиков. При сочетании с калийсберегающими диуретиками увеличивается риск гиперкалиемии.

НПВC снижают гипотензивный эффект некоторых антигипертензивных препаратов (бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и др.)

Некоторые лекарственные средства изменяют абсорбцию НПВС из желудочно-кишечного тракта. Так, например, антациды замедляют их всасывание, а метоклопрамид ускоряет. НПВС вытесняют из связи с белками плазмы крови другие лекарственные средства, усиливая тем самым их действие. Так, увеличивается риск развития гипогликемических состояний и кровотечений при одновременном приеме этих препаратов с пероральными сахароснижающими средствами и непрямыми антикоагулянтами. Следует отметить, что разные НПВС обладают различным сродством к альбуминам и, следовательно, неодинаково влияют на данный процесс.

НПВC не следует одновременно назначать с рядом антибиотиков. Фторхинолоны и НПВС взаимно увеличивают нежелательные реакции со стороны ЦНС. Побочные эффекты бета-лактамных антибиотиков и аминогликозидов усиливаются при одновременном применении с НПВС из-за снижения выведения антибиотиков почками.

Использованная литература:

1. Медицинский Вестник", № 12(283), 26.04.2004