Лекция по фармакологии.

Ненаркотические анальгетики.

Ненаркотические анальгетики - синтетические вещества, характеризующиеся обезболиващими свойствами, противовоспалительным и жаропонижающим действием. В отличие от наркотических анальгетиков не вызывают состояния эйфории и пристрастия.

Классификация. По химической природе:

1. Производные салициловой кислоты: ацетилсалициловая кислота, салицилат натрия.

2. Производные пиразолона: анальгин, бутадион, амидопирин.

3. Производные индолуксусной кислоты: индометация.

4. Производные анилина - фенацетин, парацетамол, панадол.

5. Производные алкановых кислот - бруфен, вольтарен ( диклофенак натрия).

6. Производные антраниловой кислоты ( мефенамовая и флуфенамовая кислоты).

7. Прочие - натрофен, пироксикам, димексид, хлотазол.

Все эти препараты обладают следующими четырьмя эффектами:

1. Анальгетическим

2. Жаропонижающим

3. Противоспалительным

4. Десенсибилизирующим

Показания к применению

1. Для обезболивания (для лечения головной, зубной боли, для премедикации).

2. Как жаропонижающее

3. Для лечения воспалительного процесса, часто при заболеваниях двигательного аппарата, - миозиты, атриты, артрозы, радикулиты, плекситы,

4. Десенсибилизирующие при аутоиммунных заболеваниях - коллагенозах, ревматоидном артрите, системной красной волчанке.

Механизм анальгетического действия связан с противовоспалительным действием. Анальгезию эти вещества вызыают толко в том случае, если есть воспаление, а именно влияют на метаболизм арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота находится в мембране клетки, метаболизируеюся по двум путям: лейкотриеновый и эндотелиальный. На уровне эндотелия, действует фермент - циклооксигеназа, который угнетают ненаркотические анальгетики. По циклооксигеназному пути образуются простогландины, тромбоксаны, простациклины. Механизм анальгезии связа с угнетением циклооксигеназ и уменьшения образования простогландинов - профакторов воспаления. Количество их уменьшается, уменьшается отек, соответственно уменьшается сдавление чувствительных нернвхы окончаний. Другоймеханизм действия связан с влиянием на передачу неврного импульса в центральную нервную систему и на интеграцию. По этому пути работают сильные анальгетики. Центральные механизмы действия влияния на передачу импульса есть у следующих препаратов: анальгин, амидопирин, напроксин.

На практике это действие анальгетиков усиливается при комбинации их с транквилизаторами - седуксеном, элениумом и пр. Этот методы обезболвания называется атарактанельгезия.

Ненаркотические анальгетики снижают только повышенную температуру. Лечебного действие связано с тем, что уменьшается количество простогландина Е1, а простогландин Е1 как раз определяет лихорадку. Простогландин Е1, очень близок по строению к интерлейкину ( интерлейкины являются посредниками пролиферакции Т и В лимфоцитов). Поэтому при угнетении простогландинов Е1, наблюдается дефицит Т В лимфоцитов ( имунодепрессивный эффект). Поэтому жаропонижающие применяют при температуре больше 39 градусов ( для ребенка выше 38.5). лучше ненаркотические анальгетики в качестве жаопонижающих не использовать, потому что мы получаем иммунодепрессивный эффект, а химиотерапевтические средства, которые назначены параллельно, как средства лечения бронхитов, пневмоний и т.п. тоже угнетают иммунитет. Кроме того лихорадка - это маркер эффективнось химиотерапевтических средств, я не ненаркотические анальгетики лишают врача возможности решить, эффективны антибиотики или нет.

Противовоспалительное действие ненаркотических анальгетиков отличается от противовоспалительного действия глюкокортикоидов: глюкокортикоиды угнетают все процессы воспаления - альтерация, экссудацию, пролиферация. Салицилаты , амидопирин, в основном влияют на экссудативные процессы, индометация - в основном на пролиферативные процессы ( то есть более узкий спектр влияния), но комбинируя различные ненаркотические анальгетики можно получить хороший противовоспалительный эффект, не прибегая к глюкокортикоидам. Это очень важно так как они вызывают массу осложнений. Механизмы противовоспалительного действия связаны с тем, что

1. уменьшается концентрация профакторов воспаления
2. уменьшается количество вредных супероксидных ионов, которые вызывают повреждения мембран
3. уменьшается количество тромбоксанов, спазмирующих сосуды и повышающих агрегацию тробоцитов
4. уменьшается синтез медиаторов воспаления - лейкотриенов, факторов активации тромбоцитов, кинины, серотонин, гистамин, брадикинин. Снижается активность гиалуронидазы. Снижается образование АТФ в очаге воспаления. Наличие фибринолитической активности у препарато гурппы пирозолона , индометацина.

Сила противовоспалительного действия различна у разных препаратов: бутадион - 5, мефенамовая кислота - 52, индометацин - 210, пироксикам, вольтарен - 220 условных единиц противовоспалительной активности.

Десенсибилизирующий эффект явялется следствием иммунодепрессивного действия за счет уменьшения количества Т-лимфоцитов. Это свойство необходимо при лечении аутоиммунных заболеваний.

Побочные эффекты ненаркотических анальгетиков. Так как они работают через простогландины, наблюдаются положительные и отрицательные эффекты:

1. Ульцерогенный эффект - объясняется тем что препараты уменьшают количество простогландинов в слизистой желудочно-кишечного тракта. Физиологическая роль этих простогландинов состоит в стимуляции образования муцина (слизи), снижают секрецию соляной кислоты, гастрина, секретина. При угнетении выработки простогландинов, 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 явзы ( проявлению ульцерогенного дейсвтия). Меньше всего это действие у вольтарена и пироксикама. Чаще всего ульцерогеное действие наблдается в старческом возрасте, при длительной терапии, в больших дозах, при одновременном назначении глюкокортикоидов. Кроме того при использовании ненаркотических анальгетиков выражно влияние на свертывание крови , что может провоцироваь кровотечение. Тромбоксаны спазмируют сосуды, повышают агрегацию тромбоцитов, простациклины 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.Кроме того ненаркотические анальгетики могут провоцировать аллергические реакции ( кожная сыпь, ангоиневротический отек, приступ бронхоспазма). Частая необходимось длительного применения больших доз салицилатов у больных ревматизмом может привести к появлению симптомов отравления (“салициловое опъянение”). При этом отмечается головокружение, шум в ушах, расстройства слуха и зрения, тремор, галлюцинаци и т.п. тяжелое отравление салицилатами может вызвать судороги и кому. 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 специальные кровати, 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).

При лечении производными пиразолона может наблюдаться угнетение кроветворения (агранулоцитоз, тромбоцитопения). Значительно чаще оно вызывается бутадионом. Поэтому при систематическом приеме пиразолоновых препаратов необходим тщательный контроль за кровью.

Ненаркотические анальгетики могут вызыать также задержку ждксоти и воды - отек. Это связано с уменьшением образования простогландинов - 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.

Жаропонижающий эффект наиболее выражен у препаратов группы анилина. Для этой группы характерны побочные действия - гемолитическая анемия, снжение АД.

Чтобы избежать побочных эффектов лучше использвать физические методы охлаждения - растирание ( спирт, уксус, вода - одну столовую ложку водки,уксуса и воды - смочить ваткой и протирать туловище ребенку - это температуру не снизит, но очень сильно уменьшить чувство жара), прикладывание холода в области тела, богатые лимфатическими узлами.

Аспирин является кислотой (ацетилсалициловая), есть комбинированный препарат содержащий аспирин - месалазин ( группы салазопрепаратов) - препарат наиболее эффективный для лечения неспецифического язвенного колита, болезни Крона ( аутоиммунных заболеваний). Аспирин обладает противосвертывающим фибринолитическим действием, поэтому применяется для профилактики тромбоза ( 1/4 таблетки один раз в день) и лечении тромбоза. Нельзя увеличивать дозу аспирина так как он кумулирет , а эффект от этого не увеличивается. Аспирин выводится через почки. У пожилых лдей эта функция несколько снижена, поэтому аспирин накаплиается и происходит поражение периферических нервов. Аспирин нельзя заливать щелочью, так как он является кислотой и эффекта не наступит.

Перпараты типа анальгина ( анальгин, индометацин, амидопирин).

Анальгин - лекраство щелочной природы, усилить его эффект можно запивая щелочью ( молоком, содой). Индометацин очень часто взывает ульцерогенное действие, поэтмоу его также употребляют с содовым, щелочным питьем.

Напроксим , вольтарен - дают сильное анальгетическое действие.

Димексин (диметилсульфоксим) обладает свойством проникать через кожные покровы. Сегодня он применяет как транспортное средство - универсальный растворитель, позволяющий доставить лекарство к очагу, месту воспаления ( при этому он сам обладает противовоспалительнм эффектом). Применяют в виде кожных аппликаций с сульфаниламидами, витаминов В1, В4, кокарбоксилазой.

Пироксикам - таблетированный препарат, вызыает относительно меньше побочных эффектов, дает хороший обезболивающий, сильный противовоспалительный эффект (влияет на медиаторы воспаления, уменьшая количество кининов, серотонина и др.).