

*Міністерство охорони здоров'я України
Житомирський базовий фармацевтичний фаховий коледж
Житомирської обласної ради*

Освітньо-професійна програма «Фармація»
Освітній компонент «Фармакологія»
Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
Освітньо-професійний ступінь фаховий молодший бакалавр

**НАВЧАЛЬНО- МЕТОДИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ
ЛЕКЦІЙНОГО ЗАНЯТТЯ № 6
(МОДУЛЬ І)**

ТЕМА: Опіюїдні (наркотичні) та неопіюїдні (ненаркотичні) анальгетики

План лекцій:

1. Опіюїдні (наркотичні) анальгетики, класифікація. Механізм дії, вплив на організм, умови раціонального застосування.
2. Поняття про нейролептанальгезію.
3. Симптоми гострого та хронічного отруєння опіюїдами, заходи допомоги.
4. Неопіюїдні (ненаркотичні) анальгетики, класифікація: анальгетики-антипіретики і нестероїдні протизапальні засоби.
5. Механізм дії препаратів, порівняльна характеристика впливу на організм, застосування.
6. Комбіновані знеболювальні засоби, умови їх раціонального застосування.

Література:

1. Дрогозов С. Фармакологія на допомогу лікарю, провізору, студенту: підручник-довідник. Харків: Титул, 2017. 480 с. С.33-55
2. Аптека.UA online. Наркотичні анальгетики: помилки, яких можна уникнути. Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/661753>
3. Електронний ресурс. Анальгетики. Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/atc/n02/>
4. Анальгезивні препарати. Фармацевтична енциклопедія. Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2776/analgezivni-preparati>

1. Опіюїдні (наркотичні) анальгетики, класифікація. Механізм дії, вплив на організм, умови раціонального застосування.

Анальгетики (anti – проти, algos – біль) – це лікарські засоби, які вибірково пригнічують больову чутливість при збереженні свідомості та всіх інших видів чутливості.

НАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ

Наркотичні анальгетики(НА) або опіюїди– це лікарські засоби, які повністю знімають або зменшують біль різного походження, у великих дозах викликають сон та при повторних введеннях до них розвивається фізична і психічна залежність.

Класифікація НА.

За походженням.

1. Природні та напівсинтетичні
2. Синтетичні

Природні та напівсинтетичні	Синтетичні		
Агоністи опіюїдних рецепторів	Агоністи-антагоністи ОР	Зі змішаним механізмом дії	
Морфін Кодеїн Етилморфіну г/хл Оmnopон	Промедол Фентаніл Піритрамід (дипідолор) Тилідин Суфентаніл Естоцин Бупренорфін	Пентазоцин Буторфанол (Стадол) Бупренорфін Налорфін	Трамадол

ОР являють собою ліпопротеїдні утворення з високою чутливістю до лігандів, морфіну та інших опіюїдних анальгетиків і виконують гальмівну функцію для альгогенів.

Ендогенними лігандами з опіатоподібними властивостями є енкефаліни (містять 5 амінокислот) і ендорфіни (містять 31 амінокислоту). Енкефаліни та ендорфіни зв'язуються з ОР, в результаті чого затримується викид у синаптичну щілину медіаторів болю, що беруть участь у передачі ноцицептивних імпульсів, і виникає анальгетичний ефект. Виділяють п'ять типів ОР: μ (мю), κ (капа), σ (сигма), δ (дельта), ϵ (епсilon). Ці рецептори відрізняються по чутливості до ендогенних і екзогенних лігандів і ефектам, які виникають при їх активації.

Особливо важлива роль σ -рецепторів (σ_1 і σ_2), які забезпечують аналгезію, ейфорію та звикання, пригнічення дихального центру, брадикардію, міоз, зниження моторики ШКТ, седативний ефект. При активації δ -рецепторів розвивається аналгезія, пригнічення дихання, зниження моторики ШКТ. При стимуляції κ -рецепторів розвивається аналгезія, седативний ефект, міоз, ейфорія (відчуття комфорту), лікарська залежність.

За механізмом дії.

1. чисті агоністи – це НА, які взаємодіючи з опіатними рецепторами в ЦНС, знімають біль, тобто діють на зразок природних знеболюючих засобів, які виділяються з депо під час дії надзвичайних подразників. Природні знеболюючі засоби – ендорфіни і енкефаліни. Як правило, при збільшенні дози цих НА збільшується знеболюючий ефект.

2. агоністи-антагоністи (часткові агоністи) – залежність дії від дози має дзвіноподібний графік, дія посилюється тільки до певної межі при збільшенні дози, а далі вони діють як антагоністи. До них не розвивається залежність.

3. антагоністи – застосовуються при передозуванні НА. Налоксон і Налорфін.

Механізм дії: пригнічують проходження болю на протязі всього шляху (від чутливих нервових рецепторів до центру болю, де формується кінцеве відчуття болю).

Фармакодинаміка: зменшують емоційне забарвлення болю і реакцію на біль, хоча повністю він не зникає.

НА *пригнічують* центри: больовий, кашльовий, блювотний, дихальний. *Збуджують* центри блукаючого та окорухового нервів.

Крім того мають седативний, снодійний ефекти, викликають ейфорію, звикання, лікарську залежність.

Загальне застосування:

- При сильних болях, які не знімаються за допомогою ненаркотичних анальгетиків (післяопераційні болі, біль при травмі, біль при онкозахворюваннях на останній стадії, біль при інфаркті міокарда, за винятком черепно-мозкової травми і геморагічного інсульту, бо відбувається підвищення внутрішньочерепного тиску).
- В анестезіології для посилення дії засобів для наркозу (для потенціювання премедикації), для проведення нейролептанальгезії.
- Сильне невгамовне блювання у тих випадках, коли не допомагають інші засоби
- Захворювання очей (етилморфіну г/хл).
- В якості протикашльових засобів, при пневмотораксі, легеневій кровотечі, операціях на органах грудної клітки.

Загальні побічні явища:

- Пригнічення дихального центру-один з найсерйозніших побічних ефектів. Зменшення частоти і глибини дихання призводить до накопичення CO₂ в альвеолярному повітрі і крові, розвивається дихальний ацидоз.
- Міоз
- Нудота, блювання, брадикардія, запори.
- Запаморочення, сонливість
- Звикання
- Фізична і психічна залежність.

Протипоказання: діти до 2 років, люди похилого віку, пригнічення дихання, черепно-мозкова травма, геморагічний інсульт (через пригнічення дихання і накопичення вуглекислоти у крові відбувається розширення судин мозку, що збільшує небезпеку його набряку); бронхіальна астма, судомний стан, отруєння психостимуляторами, вагітність, при пологах (проходять крізь плацентарний бар'єр і можуть викликати пригнічення дихання у новонароджених) період лактації.

МОРФІНУ ГІДРОХЛОРИД є еталонним препаратом групи НА. Його вплив на ЦНС характеризується пригніченням функції одних структур та збудженням інших – “мозаїчність дії”.

До пригнічувальних ефектів належать анальгезія, зменшення частоти та глибини дихання, пригнічення центральних ланок кашльового рефлексу, з боку психічної сфери – сонливість, загальмованість.

Болезаспокійлива дія морфіну розвивається за умови збереженої свідомості. Під впливом препарату змінюється суб'єктивне ставлення до болю та його оцінка. При цьому спостерігається зміна параметрів, що характеризують больову реакцію: підвищується поріг сприйняття болю, послаблюються емоційно-поведінкові реакції на біль.

Анальгезія супроводжується змінами психічної сфери: знижується самоконтроль, підсилюється уява, іноді розвиваються ейфорія, сонливість. Морфін більш ефективний при тривалому тупому болю, ніж при гострому, що виникає раптово.

З іншого боку, під впливом морфіну можуть розвиватись блювота (збудження тригерної зони блювотного центру), брадикардія (підвищення тонуусу ядер блукаючого нерва); характерний

міоз (підвищення тонуусу ядер оокорухового нерва); виникає ейфорія (стан повного психічного благополуччя з приємними емоційними переживаннями та відчуттям фізичного комфорту).

Морфін викликає пригнічення тонуусу вазомоторних центрів із розширенням артерій і венул та зменшенням навантаження на серце. Ця властивість препарату використовується при гострій лівошлуночковій СН. При цьому він також зменшує прояви серцевої астми (за рахунок зменшення чутливості дихального центру до вуглекислоти) та страх смерті.

Здатний збуджувати центри блукаючого нерву, що призводить до виникнення брадикардії, підвищується тонус гладких м'язів внутрішніх органів ШКТ, бронхів, матки, жовчо- і сечовивідних шляхів, але перистальтика кишечника знижується, сфінктери спазмуються, і як наслідок розвивається запор, затримка жовчо- і сечовиділення. Гальмується секреторна діяльність ШКТ. Може викликати сильний спазм жовчовивідних шляхів і сфінктера Одді, впливає на м'язи бронхів – бронхоспазм. Пригнічує дихання, викликає зменшення частоти і зниження глибини дихання.

Анальгезуюча дія морфіну та інших препаратів з групи наркотичних анальгетиків широко використовується для профілактики і лікування больового шоку. Його введення необхідне при травмах, опіках, гострому ІМ.

У хірургії використовується для премедикації, для потенціювання дії наркозних речовин, для анальгезії в післяопераційному періоді. При кольках морфін використовується лише в комбінації з атропіном, інші препарати цієї групи (омнопон, промедол) можна застосовувати самостійно. НА також показані для полегшення страждань тих онкологічних хворих, які не підлягають радикальному лікуванню. При гострому животі (сильний біль у черевній порожнині, зумовлений перфорацією виразки, гострим апендицитом, гострою кишковою непрохідністю тощо) НА застосовуються лише від моменту встановлення діагнозу.

У хворих із циркуляторним шоком всмоктування препарату гальмується, тому в такому випадку його краще вводити у вену. При цьому необхідно враховувати, що при такому шляху поступлення морфіну в організм частіше виникає ейфорія, а, значить, збільшується ризик формування залежності. Тривалість анальгезуючої дії становить 4-6 год. Для знеболення в онкології препарат іноді вводять у шлуночки мозку. Цей спосіб показаний у випадках ураження пухлиною тканин голови, шиї, при множинних метастазах, коли введення морфіну звичайними способами не дає бажаного ефекту.

Анальгезія виникає через 10-15 хв., триває 12 год. і більше.

ВРД морфіну становить 0,02 г, вища добова – 0,05 г.

ПОБІЧНА ДІЯ: закріп, пригнічення дихання, пристрасть. Обережно людям похилого віку. Дітям категорично забороняється. Для зменшення побічних явищ, зниження ризику виникнення залежності застосовують пролонговані форми морфіну.

ПРОТИПОКАЗАННЯ: при болю, який супроводжує хронічні захворювання. У виняткових випадках його вводять (не більше 1-2 ін'єкцій) при болю, що загрожує виникненням больового шоку, при загостренні, скажімо, виразкової хвороби дітям до 2 років, при захворюваннях печінки, при бронхіальній астмі.

ОМНОПОН є препаратом, який містить суміш алкалоїдів опію (з них морфіну 48-50 %). Не викликає спазмів гладенької мускулатури, оскільки містить алкалоїди ізохінолінового ряду. Може використовуватись для знеболювання за всіма показаннями, що й морфіну гідрохлорид, зокрема, при кольках.

ЕТИЛМОФРІНУ ГІДРОХЛОРИД

Форма випуску: порошок, табл. по 0,01; 0,015

За дією на організм схожий на кодеїн, можна призначати всередину для вгамування кашлю. Широко використовується в офтальмологічній практиці: препарат сприяє розсмоктуванню ексудатів та інфільтратів при кератитах, крововиливах після травм ока і в післяопераційному періоді.

КОДЕЇН є алкалоїдом опію, в якого анальгезуюча дія невелика, але значний протикашльовий ефект. Випускається у порошку і таблетках по 0,015 г (з натрію гідрокарбонатом). Входить до складу комбінованих таблеток “Кодтерпін”, “Пенталгін”, “Седалгін”. Використовується як протикашльовий засіб центральної дії, також як анальгетик слабкої дії у поєднанні з ненаркотичними анальгетиками. Входить до складу мікстури Бехтерева, яка має седативні властивості.

ФЕНТАНІЛ

Форма випуску: 0,005% розчин в амп. по 2 і 5 мл (0,05 мг/мл).

Чинить сильну, швидку, анальгезуючу (перевищує морфін у 200 разів, промедол у 500 разів), але короточасну дію. Застосовують для *нейролептанальгезії* у поєднанні з нейролептиками. Вона використовується при проведенні операцій у пацієнтів з високим ступенем ризику (старечий вік, при серцево-судинних захворюваннях), при нейрохірургічних втручаннях, операціях на серці, в терапії набряку легень, кардіогенного шоку тощо. Фентаніл пригнічує дихальний центр, тому при його введенні повинні бути умови для переведення хворого на штучне дихання. Брадикардію та бронхоспазм, які можуть виникати після введення фентанілу, усувають атропіном.

Може бути використаний для зняття гострого болю при ІМ, ниркових та кишкових кольках. Знеболювальний ефект після внутрішньовенного введення препарату розвивається через 1-3 хв і триває 15-30 хв. В подальшому протягом декількох годин може зберігатися зниження больової чутливості. При введенні фентанілу в м'яз або підшкірно ефект розвивається через 5-10 хв і тримається довше, ніж при введенні у вену.

ТРИМЕПЕРИДИН (Промедол)

Форма випуску: порошок, табл. по 0,025 г; 1 (10 мг/мл) та 2% розчин в ампулах та шприц-тюбиках по 1 мл (20 мг/мл).

Має сильну анальгезуючу активність, за впливом на ЦНС близький до морфіну, але менше пригнічує дихальний центр, менше збуджує центр блукаючого нерву і блювотний центр. Справляє помірну спазмолітичну дію на непосмуговані м'язи внутрішніх органів, але підвищує тонус і посилює скорочення міометрію. Малотоксичний для дітей раннього віку, безпечний для вагітних жінок, оскільки майже не проникає крізь плацентарний бар'єр.

ПЕНТАЗОЦИН – наркотичний анальгетик, який належить до групи агоністів – антагоністів опіїдних рецепторів. Препарати цієї групи відрізняються від агоністів такими особливостями: болезаспокійлива дія і здатність пригнічувати дихання наростає до певного рівня, а далі збільшується незначно (“ефект плато”). Вони мають менший наркогенний потенціал, тому, є порівняно з морфіном, безпечнішими в плані розвитку залежності. Пентазоцин показаний при болю середньої інтенсивності у тих випадках, що й інші наркотичні анальгетики. При сильному болю його застосування обмежене, оскільки при підвищенні дози препарату з'являються психоміметичні ефекти (тривога, збудження). На відміну від морфіну, пентазоцин може викликати підвищення артеріального тиску і тахікардію, тому його не радять застосовувати при гострому ІМ. У зв'язку з подразнювальними властивостями препарат не рекомендують вводити підшкірно.

БУПРЕНОРФІН

Форма випуску: табл. 0,2 мг; 0,4 мг; 2, 4, 8 мг; розчин для ін. 0,3 мг/мл; пластрин транс дерм.

Частковий агоніст мю-опіїдних рецепторів, міцно з ними зв'язується, тому діє довше, ніж морфін (близько 6 год.). Анальгезуюча активність вища ніж у морфіну, тому використовується у дозах 0,3-0,6 мг. При пригніченні дихання, яке він спричиняє, налоксон менш ефективний, тому що бупренорфін повільно вивільняється із зв'язку з м-рецепторами. Показаний для зменшення болю в тих же ситуаціях, що й інші наркотичні анальгетики. Може бути використаний при детоксикації та підтримуючому лікуванні осіб, які зловживають героїном.

ТРАМАДОЛ

Форма випуску: табл., капс. по 0,5; таблетки ретард по 0,1; 0,15; 0,2; розч. для ін'єкцій в ампл. 5% по 1 і 2 мл; 10% - по 1 мл.; супоз. по 0,1 г; кр. для перор. застос. 100 мг/мл

Належить до анальгезуючих засобів змішаного механізму дії. Анальгезуюча дія трамадолу не поступається дії морфіну. При в/в введенні ефект розвивається через 5-10 хв, при застосуванні всередину – через 30-40 хв, дія продовжується 3-5 год. Використовують у хірургії, травматології, гінекології, неврології, урології, онкології при всіх видах гострого і хронічного болю помірної і значної інтенсивності, в тому числі післяопераційного травматичного, при невралгіях, діагностичних і терапевтичних втручаннях, при онкологічній патології тощо. На відміну від опіоїдних анальгетиків, трамадол мало пригнічує дихання, суттєво не впливає на травний тракт, має значно менший наркотичний потенціал. Препарат може спричинити виникнення незначних побічних ефектів: нудоти, сухості в роті, сонливості, серцебиття.

Комбіноване застосування трамадолу з НПЗЗ (ненаркотичними анальгетиками) веде до збільшення анальгезуючої дії і зменшення побічних явищ.

2. Поняття про нейролептанальгезію.

Нейролептанальгезія — це сучасний неінгаляційний наркоз, запропонований де Кастро 1959 р. Сутність його полягає у поєднанні дії нейролептиків і анальгетиків.

Для цього наркозу застосовують такі препарати:

- а) дроперидол — можна уводити внутрішньовенно і внутрішньом'язово, тривалість впливу — 3–7 год. Має заспокійливу, релаксуючу дію;
- б) фентаніл — наркотичний анальгетик. За своєю анальгетичною дією у 100 разів перевершує морфін. Уводиться у вену. Ефект настає через 2–3 хв, але триває близько 1,5 год;

3. Симптоми гострого та хронічного отруєння опіоїдами, заходи допомоги.

ГОСТРЕ ОТРУЄННЯ МОРФІНОМ:

Випадкове або навмисне передозування морфіном (до 60мг і більше) призводить до гострого отруєння. Через 10-15 хв після ін'єкції розвивається ейфорія, неспокій, почуття жару, сухість в роті, запаморочення, головний біль, сильне потовиділення, синюшність, позив до сечовиділення. Сонливість, загальмованість переходять у коматозний стан, втрату свідомості. Дихання сповільнене, поверхневе, іноді по типу Рейн-Стокса, АТ падає. Зіниці дуже вузькі (як головка шпильки), по мірі зростання гіпоксії розширюються. Гіпотермія через зменшення частоти дихання, розширення периферичних судин. Параліч дихального центру призводить до смерті.

ДОПОМОГА:

Промивання шлунка 0,05-0,1% розчином KMnO_4 (для окислення морфіну) або суспензія активованого вугілля (3 столових ложки на 1 літр води для адсорбції морфіну), після чого призначають сольові проносні. Ці заходи вживають навіть тоді, коли отруєння морфіном сталося при парентеральному введенні. Промивати шлунок треба незалежно від часу, що минув з моменту введення морфіну в організм.

Для стимуляції дихання призначають атропін, кордіамін. Специфічні антидоти морфіну – налоксон і налтрексон («чисті» антагоністи морфіну, які блокують опіатні рецептори, усувають центральну і периферичну дію опіоїдів, відновлюють дихання, нормалізують АТ).

НАЛОКСОН вводять в/м, в/в 0,4-0,8мг з інтервалом 3-4 години.

НАЛТРЕКСОН – має більш виразну і тривалу дію. Застосовується перорально по 25050мг 2 рази на день.

При тривалому застосуванні морфіну та інших опіатів розвивається залежність від ліків, що призводить до хронічного отруєння НА.

ХРОНІЧНЕ ОТРУЄННЯ МОРФІНОМ (МОРФІНІЗМ) – зумовлене поєднанням психічної, фізичної залежності і толерантності. Наркоманія являє собою одну з найнебезпечніших хвороб, що характеризується непереборною тягою до наркотиків і є соціальним злом в усіх країнах світу. Вона призводить до глибоких змін у психіці, а також до змін функцій внутрішніх органів, шкіра суха, бліда, сухість у роті, запор, випадають зуби, волосся, серцебиття. Раптова відміна морфіну призводить до дефіциту енкефалінів, не компенсованого введенням екзогенного ліганда. Лікування тривале в спеціалізованих закладах, до зменшення дози.

Якщо морфіністу припинити введення морфіну, у нього виникають симптоми абстиненції (наркотичного голодування). Клінічно морфінна абстиненція характеризується тяжкими розладами психіки, фізичним знесиленням, порушенням дихання і функції ССС.

4. Неопіоїдні (ненаркотичні) анальгетики, класифікація: анальгетики-антипіретики і нестероїдні протизапальні засоби

Неопіоїдні (ненаркотичні) анальгетики (ННА)– це препарати, які усувають біль при запальних процесах і дають жарознижувальний та протизапальний ефект. Оскільки вони зазвичай знімають не тільки біль, але і знижують температуру тіла, їх часто називають анальгетиками-антипіретиками.

За хімічною будовою анальгетики-антипіретики поділяються на такі групи:

- Похідні піразолону (анальгін, бутадіон, клофезон);
- Похідні пара-амінофенолу (парацетамол).

Класифікація неопіоїдних анальгетиків

З центральним компонентом дії		Анальгетики-антипіретики (периферичної дії)		
Неопіоїдні	Анальгетики-антипіретики	Монопрепарати	Комбіновані	Спазмоанальгетики
Нефопам (Оксадол)	Парацетамол (Панадол) Кеторолак (Кетальгін, Кетанов) Амізон	Метамізол натрію (Анальгін)	Аскофен Цитрамон Цитропак Седальгін Пенталгін Темпалгін Новалгін Кофальгін	Баралгетас Новіган Андипал Спазмoverалгін НЕО Спазмалгон

5. Механізм дії препаратів, порівняльна характеристика впливу на організм, застосування.

Механізм дії: блокують ЦОГ, що приводить до пригнічення синтезу ПГ в осередку запалення і ЦНС та зменшення сенсibiliзації ноцицепторів до дії анальгогенів. Зменшують механічне стискання рецепторів закінчень, порушують проведення больової імпульсації аферентним шляхом, зменшують пірогенний вплив ПГ на центр терморегуляції, збільшують тепловіддачу за рахунок розширення судин шкіри та потовиділення.

Фармакодинаміка:

- Анальгезуючий (усі ННА);
- Жарознижувачий (усі, крім нефопаму та спазмовералгіну НЕО);

- Протизапальний (усі, крім нефопаму, парацетамолу, спазмовералгіну НЕО);
- Седативний (седалгін, пенталгін, темпалгін, спазмовералгін НЕО);
- Спазмолітичний (циклопар, реналган, баралгін, новіган, андипал, спазмовералгіну НЕО, кеторолак);
- Протиалергійний, помірний бронхолітичний (антикатарал Едиген, грипоцид).

За інтенсивністю жарознижувального ефекту препарати можна розмістити у такий ряд: індометацин > анальгін = амідопірин > парацетамол = аспірин. Для підсилення жарознижувальної дії препарати можна комбінувати з дипразином (піпольфеном), димедролом, дроперидолом тощо.

Застосування препаратів цієї групи як анальгетиків проводиться при головному, зубному болю, радикулітах, невритах, невралгіях, міозитах, міалгіях, артритах, артралгіях. Вони також показані при болю, що пов'язаний з органами малого тазу, наприклад, при дисменореї.

Неопіодні анальгетики можуть бути застосовані при слабкому болю, що локалізується в будь-яких структурах, у тому числі органах грудної і черевної порожнини.

МЕТАМІЗОЛ НАТРІЮ (Анальгін)

Форма випуску: порошок, таблетки по 0,5, ампл. по 1 і 2 мл. 25% і 50% розчину.

Входить до складу комбінованих таблеток “Темпалгін”, “Баралгін”, “Пенталгін”. Найбільш суттєва побічна дія препарату – це здатність викликати гранулоцитопенію. Тому при його тривалому застосуванні необхідно регулярно робити аналіз крові.

ПАРАЦЕТАМОЛ

Форма випуску: табл. 0,2, 0,25, 0,325, 500 мг, сироп 24 мг/мл, суп. ректальні 50, 80, 100, 150, 170, 250, 300, 330 мг, каплетки в/о 500 мг, капсули 325 мг.

Застосування: больовий синдром слабкої й середньої інтенсивності різного генезу (зубний і головний біль, мігрень, невралгія, міальгія, ревматичний біль, дисменорея, біль після травм, медичних або стоматологічних процедур, при опіках, біль при прорізуванні зубів, біль у горлі тощо); синдром гіпертермії при застудних, інфекційно-запальних захворюваннях і грипі, реакціях на імунізацію й вакцинацію.

Парацетамол входить до складу комбінованих таблеток “Колдрекс”, “Солпадеїн”, “Панадол” та ін.

Широко використовується як анальгезуючий та жарознижувальний засіб. Можна застосовувати ректально в свічках. Максимальний ефект при призначенні препарату всередину розвивається через 2 години, триває близько 4 годин.

При тривалому застосуванні у великих дозах парацетамол може ушкоджувати печінку і нирки, сприяє метгемоглобіноутворенню.

КЕТОРОЛАК (Кетанов, Долак, Кеторол, Торadol)

За анальгезуючою дією переважає ефект кислоти ацетилсаліцилової, індометацину і прирівнюється до опіодних анальгетиків. Має помірні протизапальний, жарознижувальний та антиагрегантний ефекти. Проявляє високу ефективність при болю в післяопераційному періоді, в онкологічній практиці, під час пологів, при травмах, коліках. Препарат вводять в м'язи по 30 мл одноразово або через 4-6 год. Не показаний для лікування хронічного больового синдрому.

Протипоказання. Загострення виразки шлунку, бронхоспастичні стани, важка ниркова недостатність, вагітність і період лактації.

В останні роки широкого застосування отримали ряд препаратів, які володіють анальгетичною і жарознижувальною дією з одночасно вираженою протизапальною активністю. Оскільки протизапальна властивість являється у цих препаратів переважаючою, яка наближається по силі дії до такої у стероїдних гормональних сполук, але разом з тим вони не мають стероїдної будови, їх стали називати «**нестероїдні протизапальні засоби**» НПЗЗ. До препаратів цієї групи належать:

- Похідні саліцилової кислоти (кислота ацетилсаліцилова – аспірин, натрію саліцилат);
- Похідні індолоцтової кислоти (індометацин)
- Похідні алканових кислот (диклофенак натрію, ібупрофен, напроксен)

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) – це ліки, які характеризуються протизапальною, анальгезуючою та жарознижувальною дією.

Класифікація та препарати

Похідні саліцилової кислоти	Похідні фенілпропіонової та фенілоцтової кислоти	Оксимати та фенамати	Похідні піразолону та індолоцтової кислоти	Коксиби	Комбіновані та інші* препарати
Ацетилсаліцилова кислота (АСК) Ацетилсаліцилат лізину	Кетопрофен Диклофенак натрію Тіапрофенова кислота Ібупрофен	Мелоксикам Піроксикам Ніфлумова кислота Мефенамова кислота Лорноксикам Теноксикам	Фенілбутазон Клофезон Індометацин Етодолак	Целекоксиб Рофекоксиб	Реопірин Німесулід* Копацил Фортралгін С Набуметон* Диклокаїн Артротек Новіган Сиган

Механізм дії: пригнічуючи активність циклооксигенази (ЦОГ–2 мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, німесулід, етодолак), (ЦОГ–1 + ЦОГ–2), порушують синтез простагландинів (ПГ), тромбосану, знижують вивільнення медіаторів запалення, гіалуронідази, лізосомальних гідролаз. Знижують енергобезпечення у вогнищі запалення, пригнічують підкоркові больові центри, зменшують пірогенний вплив ПГ, підвищують тепловіддачу.

НПЗЗ за механізмом дії поділяються на:

- селективні інгібітори ЦОГ-1 (ацетилсаліцилова кислота в малих дозах);
- неселективні інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (ацетилсаліцилова кислота, диклофенак натрію, індометацин, фенілбутазон та інші);
- селективні інгібітори ЦОГ-2 (мелоксикам, лорноксикам, німесулід, етодолак, набуметон);
- високоселективні інгібітори ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб).

Фармакодинаміка:

- *протизапальний, анальгезуючий та жарознижувальний* (всі препарати);
- *антиагрегантний* (АСК, ацетилсаліцилат лізину, кетопрофен, диклофенак натрію, тіапрофенова кислота, індометацин, артротек, ніфлумова кислота, німесулід, мелоксикам, піроксикам та ін.).

Протизапальний, тобто НПЗЗ пригнічують будь-який запальний процес незалежно від його етіології та локалізації. Саліцилати, фенілбутазон пригнічують переважно ексудативну фазу запалення, а індометацин, піроксикам – як ексудативну, так і проліферативну фази. НПЗЗ можуть виявляти альтернативну дію, підвищуючи стабільність колагену. **Анальгезуючий** ефект проявляється зменшенням больового синдрому на фоні запалення. **Жарознижувальний** ефект розвивається виключно на фоні гіпертермії.

За ступенем фармакологічної активності НПЗЗ можна розмістити наступним чином:

- **протизапальна:** диклофенак > піроксикам > індометацин > мелоксикам > кетопрофен > фенілбутазон = ібупрофен > ніфлумова кислота > мефенамова кислота > лізину ацетилсаліцилат > АСК;
- **анальгетична:** диклофенак > індометацин > піроксикам > ібупрофен > ніфлумова кислота > лізину ацетилсаліцилат > мефенамова кислота > АСК > кетопрофен > фенілбутазон;
- **жарознижувальна:** лізину ацетилсаліцилат > АСК > мефенамова кислота > диклофенак > піроксикам > індометацин > ібупрофен > фенілбутазон.

Інші ефекти:

- **антиагрегантна дія:** лізину ацетилсаліцилат > АСК > кетопрофен > ібупрофен = індометацин > фенілбутазон > диклофенак > піроксикам;
- **фрігопротекторна дія** (зменшення пошкоджувальної дії низьких температур при відмороженнях): АСК, мефенамова кислота;
- **ульцерогенна дія:** АСК $\geq$ індометацин > фенілбутазон > піроксикам > диклофенак > ібупрофен.

Показання до застосування: Захворювання сполучної тканини. Міальгії, радикуліт, бурсит, головний біль. Гіпертермія; ГРВЗ. Біль у випадку травматичних ушкоджень; артрити; подагра. Гломерулонефрит, нефротичний синдром; тромбофлебіт. Гіперкоагуляційний синдром, профілактика тромбозів; післяопераційний та гострий больовий синдроми; невралгії.

НПЗЗ не бажано поєднувати з іншими протизапальними препаратами (посилюється ульцерогенна дія), антикоагулянтами (підвищується ризик кровотеч), гіпоглікемічними (підвищується ризик розвитку гіпоглікемії), сечогінними та антигіпертензивними препаратами. НПЗЗ також знижують фармакологічну дію багатьох гіпотензивних препаратів (наприклад інгібіторів АПФ), підвищують дію антикоагулянтів непрямої дії, похідних сульфонілсечовини та інсуліну. На фоні атропіноподібних засобів, які зменшують потовиділення, жарознижувальний ефект НПЗЗ послаблюється, особливо у дітей.

При лікуванні НПЗЗ необхідно обмежити вживання солі для уникнення затримки рідини в організмі та зменшення набряків. НПЗЗ з обережністю призначають пацієнтам літнього віку, хворим на артеріальну гіпертензію, бронхіальну астму, паркінсонізм, епілепсію, після серйозних хірургічних втручань, жінкам, які приймають оральні контрацептиви.

КИСЛОТА АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВА

Форма випуску: порошок, табл. по 0,25, 0,325 та 0,5 г (для дорослих) і 0,1 (для дітей).

Необернено блокує циклооксигеназу. Як жарознижувальний та анальгезуючий засіб застосовується по 0,25 г, 0,5 г на прийом, як протизапальний – по 3-4 г на добу (при артритах, міокардиті, подагрі, плевриті, бронхіті тощо).

Входить до складу багатьох комбінованих препаратів: “Цитрамон”, Аскофен, Цитропак, “Седалгін”, “Алька-Зельцер”, Алька-прим, “Аспірин з вітаміном С УПСА” та інші.

У добовій дозі 80-100 мг аспірин гальмує адгезію та агрегацію тромбоцитів, у зв’язку з чим широко використовується для профілактики тромбоутворення (при ішемічній хворобі серця, тромбофлебитах та ін.). - **Аспірин кардіо, Терапін, Кардіомагніл, Магнікор, АСК-Тева**

Ці таблетки проковтують не розжовуючи, запиваючи великою кількістю води, 1 раз на день.

При застосуванні аспіріну у великих дозах він може спричинювати виникнення гастриту, утворення множинних мікроерозій слизової шлунка з наступним розвитком масивних шлункових кровотеч. Для профілактики рекомендується призначати препарат після їжі, у подрібненому або розчиненому вигляді і запивати його достатньою кількістю лужної рідини (молока, розчину натрію гідрокарбонату та ін.).

У наш час практично відмовилися від застосування аспіріну для зниження температури тіла у дітей і підлітків при таких захворюваннях, як грип і вітряна оспа. Це зумовлено небезпекою виникнення синдрому Рея, який проявляється блюванням, втратою свідомості, комою, яка у 20 – 40% випадків закінчується смертю. У вказаних випадках як жарознижувальний агент використовується парацетамол. Він не викликає такого ускладнення.

При перевищенні дози аспіріну можуть розвиватися явища гострої і хронічної інтоксикації.

ФЕНІЛБУТАЗОН (Бутадіон)

Форма випуску: табл. по 0,15 г

Протизапальний агент використовується в добовій дозі 0,45 – 0,6.

Бутадіонова мазь проявляє лікувальну дію при флебітах і тромбофлебитах поверхневих вен.

Широке застосування бутадіону обмежується значною кількістю побічних ефектів. Це, перш за все, стоматити, нудота, блювання, пронос, поява виразок слизової оболонки шлунка і

кишечника з розвитком кровотеч. Можливі набряки, лейкопенія, апластична анемія, неврити, ураження печінки, нирок тощо.

РЕОПРИН (Пірабутол) - комплексний засіб, до складу якого входять бутадіон, амідопірин. Має більш м'яку дію, ніж бутадіон, краще переноситься організмом людини. Виявляє синергічну жарознижуючу, протизапальну, анельгезуючу дії.

КЛОФЕЗОН - комбінований засіб: клофексамід + бутадіон. Помірно виводить сечову кислоту.

ІБУПРОФЕН (Бруфен, Нурофен, Імет) похідний фенілпропіонової кислоти. За своїми фармакологічними властивостями та механізмом дії подібний до кислоти ацетилсаліцилової, але більш активний. Володіє помірною жарознижуючою дією. За своїми протизапальними властивостями є одним з найсильніших препаратів цієї групи.

Застосування: ревматоїдний артрит, інфекційні артрити, ревматизм, остеоартрити, міозити, бурсити, місцеві тромбофлебії.

ДИКЛОФЕНАК-НАТРІЙ (Ортофен, Вольтарен, Алмірал, Олфен)

Форма випуску: табл. по 0,025; амп. 2,5% - 3 мл. внутрішньом'язово

Застосовують по 1 – 2 табл. 2 – 3 рази на день після їжі. За своїми фармакологічними властивостями та механізмом дії подібний до кислоти ацетилсаліцилової. Є одним з найсильніших препаратів цієї групи за своїми протизапальними та знеболюючими властивостями. Застосування, протипоказання та ускладнення: дивись ібупрофен.

ІНДОМЕТАЦИН (Метиндол)

Форма випуску: табл. (драже) і капс. по 0,025 г; 10% мазь у тюбиках по 40 г

Похідний індолоцтової кислоти. Являється одним з найбільш активних НПЗЗ, володіє вираженою анальгетичною активністю. Особливо ефективний для хворих з ревматоїдними артритом, при лікуванні подагри. Швидко виводиться нирками. У зв'язку з чим дія його менш тривала, ніж бутадіону.

Входить в склад «Індовазін»гель.

НАПРОКСЕН

Форма випуску: табл. по 0,25 г

Має виражену протизапальну, анальгезуючу, жарознижувальну дію зумовлену інгібуванням ЦОГ і блокадою синтезу простагландинів. Запобігає агрегації тромбоцитів. У порівнянні з ортофеном володіє меншою протизапальною, але більш вираженою анальгетичною активністю. Виявляє більш тривалу дію, ніж інші НПЗЗ, тому застосовують 2 рази на добу.

Повний терапевтичний ефект розвивається через 10 годин.

Застосування: ревматизм, ревматоїдний артрит, остеоартрит, подагра, больовий синдром різного генезу, посттравматичний та післяопераційний біль, головний, зубний біль.

Приймають 2 – 4 таблетки на добу під час їжі.

КЕТОПРОФЕН (Фастум) – потужний анальгезуючий, протизапальний та жарознижувальний агент. Використовується при артрозах і артритом, анкілозуючому спондиліті, болю різного генезу (після операцій, при травмах), при болючих менструаціях тощо). Призначають кетопрофен всередину, внутрішньом'язово, у свічках, у вигляді мазі.

КИСЛОТА МЕФЕНАМІНОВА

Форма випуску: табл. по 0,25 та 0,5

Виявляє анальгетичну, жарознижуючу і протизапальну дію. Як протизапальний засіб переважає по активності саліцилати, по анальгетичній дії рівна бутадіону і переважає саліцилати, а по жарознижуючій дії рівна цим засобом.

В останній час встановлено, що ЦОГ існує у вигляді 2 ізоформ – ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Протизапальна дія зумовлена як правило, їх інгібуючим впливом на ЦОГ-2, а основний побічний ефект (ульцерогенний) – на ЦОГ-1. Створюючи препарати, які вибірково будуть інгібувати ЦОГ-2, можна отримати засоби, які володіють протизапальною дією при відсутності ульцерогенного ефекту.

МЕЛОКСИКАМ (Моваліс)

Форма випуску: табл. 0,0075 і 0,015, суп.рект. по 0,015.

Належить до групи оксикамів, володіє вираженою протизапальною і анальгетичною активністю. Показання: ревматоїдний артрит, артрози, хвороба Бехтерева.

ЛОРНОКСИКАМ (Ксефокам) – володіє вираженою протизапальною і особливо анальгетичною активністю, по дії при післяопераційних і травматичних болях не поступається морфіну і значно перевершує трамадол.

НІМЕСУЛІД (Німід, Найз, Німегесик, Німесил) – селективний інгібітор ЦОГ2, який має жарознижувачий, анальгетичний, протизапальний ефект. Володіє здатністю пригнічувати утворення вільних радикалів (без впливу на гемостаз та фагоцитоз) та вивільнення мієлопероксидаз.

Останніми роками створені препарати з більшою вибірковою дією, ніж мелоксикам. Так, препарат целекоксиб у сотні разів більш активно блокує ЦОГ-2, ніж ЦОГ-1. Аналогічний препарат – рофекоксиб (віокс) – вибірково блокує ЦОГ-2.

ЦЕЛЕКОКСИБ (Целебрекс)

Форма випуску: капсули 100, 200 мг

Застосування: ревматоїдний артрит, остеоартрит, анкілозуючий спонділит, суглобний синдром у випадку загострення подагри, псоріатичний артрит (симптоматичне лікування); гострий біль, первинна дисменорея, як додатковий захід із метою зменшення кількості й величини аденоматозних колоректальних поліпів, які можуть спричинити розвиток колоректального раку у хворих на родинний аденоматозний поліпоз.

6. Комбіновані знеболювальні засоби, умови їх раціонального застосування.

АНДИПАЛ – таблетки, які вміщують анальгін, папаверину г/хл і фенобарбітал. Спазмолітичний, судинорозширюючий і анальгетичний засіб.

Застосування: дорослим та дітям віком від 12 років застосовувати внутрішньо по 1-2 таблетки 2-3 рази на добу. Максимальна добова доза становить 6 таблеток.

Курс лікування залежить від характеру і перебігу захворювання, досягнутого ефекту, характеру комплексної фармакотерапії, що застосовується, але тривалість лікування не має перевищувати 3 днів.

ТЕМПАЛГІН – таблетки, які вміщують анальгін і темпідин, який володіє помірною транквілізуючою дією, застосовують при головному болю, зубному болю, люмбаго, радикуліті тощо. Таблетки застосовувати перорально, запиваючи водою, краще після прийому їжі.

Курс лікування не повинен становити більше 3-х днів. Його застосування триваліший період часу або в вищих дозах, можливо лише після консультації з лікарем.

ПЕНТАЛГІН – таблетки, які вміщують анальгін і парацетамол, кодеїн, фенобарбітал, кофеїн. Застосовують по 1 табл. 3-4 рази на день.

СЕДАЛЬГІН – НЕО – табл., які вміщують анальгін, парацетамол, кофеїн, кодеїн, фенобарбітал.

Найбільш суттєва побічна дія препарату – це здатність викликати гранулоцитопенію. Тому при його тривалому застосуванні необхідно регулярно робити аналіз крові.

Застосування:

Застосовувати внутрішньо під час їди, запиваючи водою. Рекомендовані добові дози для дорослих і дітей віком від 12 років – по 1 таблетці 3-4 рази на добу.

Максимальна разова доза – 2 таблетки, максимальна добова доза – 6 таблеток.

Максимальна тривалість курсу лікування – 3 дні.

БАРАЛГЕТАС (Максіган, Спазмалгон) набув широкого застосування як анальгезуючий засіб при нирковій, печінковій і кишковій коліці, а також при спазмах коронарних судин і судин мозку.

СОЛПАДЕїн

Комбінований препарат, до складу якого входять високоочищений парацетамол, кодеїну фосфат, кофеїн, ряд стабілізуючих речовин.

Має виражену швидку знеболюючу дію. Не шкідливий для слизової оболонки шлунка. В період лікування препаратом відсутні зміни у складі крові.

Застосування: больовий синдром значної інтенсивності, мігрень, головний та зубний біль, невралгія, лихоманка при застудних захворюваннях, грип, ревматизм, альгодисменорея.

ЦИТРАМОН

Форма випуску: табл.

Ацетилсаліцилова кислота + парацетамол + кофеїн + лимонна кислота

Застосування: слабо або помірно виражений больовий синдром, у тому числі головний і зубний біль, мігрень, невралгія, артралгія, ревматичні захворювання, первинна дисменорея; захворювання які супроводжуються лихоманкою різної етіології, у тому числі грип, гострі респіраторні вірусні інфекції.

Лікарський засіб призначають дорослим по 1 таблетці 2–3 рази на добу після прийому їжі. Максимальна добова доза лікарського засобу становить 6 таблеток (за 3 прийоми). Таблетки Цитрамон-Дарниця не слід приймати більше 5 днів як знеболювальний засіб і більше 3 днів – як жарознижувальний засіб.

КОЛДРЕКС

Комбінований препарат, до складу якого входять високоочищений парацетамол, кофеїн, терпінгідрат, фенілефріна гідрохлорид, аскорбінова кислота.

Препарат діє як протизапальний, жарознижувальний та знеболюючий засіб; нормалізує носове дихання. Поповнює нестачу вітаміну С в організмі.

Застосування: при грипі, застудних захворюваннях.

Протипоказання та ускладнення: підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату, вік до 6 років, тяжкі порушення функцій печінки або нирок.

КОЛДРЕКС ХОТРЕМ ЛИМОННИЙ

КОЛДРЕКС ХОТРЕМ ЧОРНОСМОРОДИНОВИЙ

Комбінований препарат, до складу якого входять високоочищений парацетамол, фенілефріна гідрохлорид, аскорбінова кислота.

Препарат має протизапальний, анальгезуючий та жарознижувальний ефект.

Фенілефрін нормалізує носове дихання, аскорбінова кислота поповнює нестачу вітаміну С. Порошки мають запах лимона або смородини, приємні на смак та безпечні для шлунка.

Застосування, протипоказання та ускладнення: див. Колдрекс.

КОЛДРЕКС НАЙТ

Комбінований препарат, до складу якого входять високоочищений парацетамол, прометазин гідрохлорид, декстрометорфан гідробромід.

Препарат має протизапальний, антигістамінний, відхаркуючий, анальгезуючий та жарознижувальний ефект.

Прометазин – антигістамін з антихолінергічною активністю.

Декстрометорфан гідробромід має протикашльові властивості.

Застосування: для полегшення симптомів застуди, грипу, лихоманки, головного болю, болю в горлі, нежиті та кашлю в нічний час.

Полегшення вказаних симптомів сприяє нормалізації сну.

Протипоказання та ускладнення: див Колдрекс

ПАНАДОЛ ЕКСТРА – таблетки, які містять парацетамол і кофеїн.

ПАНАДОЛ ЕКСТРА СОЛЮБЛ – шипучі таблетки, які вміщують парацетамол, кофеїн, натрію гідрокарбонат і лимонну кислоту.