

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра фармакології та фармакогнозії

ЗАТВЕРДЖУЮ

Зав. кафедри  (проф. Я. В. Рожковський)

« 27 » 08 2021р.

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ЛЕКЦІЇ

Навчальна дисципліна: "Фармакологія"

Лекція № 4. "Наркотичні та ненаркотичні аналгетики"

Курс:	3	Медичний факультет - "медицина"
	3	Фармацевтичний факультет - "фармація"
	2	Стоматологічний - "стоматологія"

Лекцію розробив:

чл.кор., проф. Кресюн В.Й.

Лекцію обговорено на методичній
наradі кафедри «27» 08 2021р.

Протокол № 1.

Одеса – 2021 р.

Лекція № 4:

"Наркотичні та ненаркотичні анальгетики" - 1 рік

1. Актуальність теми. Обґрунтування теми.

Питання знеболювання має значне місце у багатьох розділах медицини.

Препарати групи наркотичних анальгетиків здатні при резорбтивній дії пригнічувати внутрішньоцентральне проведення і сприйняття болу, а при повторному введенні викликати психічну і фізичну залежність (морфінізм). Кожен випадок знеболення є індивідуальним оптимізаційним завданням, яке складається з багатьох даних, що входять до нього. Больові відчуття супроводять багато патологічних станів, обтяжуючи їх перебіг (інфаркт міокарда, ниркові і печінкові кольки, опіки, травми, пухлини). Наркотичні анальгетики широко застосовуються для зняття шоку, нейролептаналгезії, премедикації, у післяопераційному періоді тощо. Застосування цих препаратів знаходиться під суворим контролем через небезпеку розвитку залежності.

Ненаркотичні анальгетики — синтетичні речовини нестероїдної структури, що характеризуються знеболювальним, протизапальним і жарознижувальним ефектами. Ненаркотичні анальгетики проявляють помірний анальгезуючий ефект на патогенетичному рівні: блокують синтез і виділення медіаторів "запалення" (простагландини, простацикліни, брадикінін, гістамін, серотонін та ін.). Центральний компонент знеболювальної дії менш виражений, ніж периферичний. На відміну від наркотичних анальгетиків, вони не мають психотропної дії — не викликають ейфорію і лікарську залежність. Останнім часом широкого поширення набули препарати, які мають виражену протизапальну активність, що наближається до такої глюкокортикоїдів. Оскільки вони не мають стероїдної структури, їх називають нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Вони широко застосовуються амбулаторно і як засоби "домашньої аптечки". Проте, це досить небезпечні препарати. При нераціональному використанні вони мають серйозні небажані ефекти (ульцерогенна, нефро- і гепатотоксична, агранулоцитоз і ін.). Інгібування простагландинів, а саме циклооксигенази (ЦОГ), є одним з провідних механізмів не лише лікувальної, але і негативної дії (наприклад, ульцерогенної). Тому на сьогодні перспективним є створення НПЗЗ з виборчих інгібіторів ЦОГ-2 (ферменту, що не відповідає за синтез простагландинів-гастропротекторів). Таким чином, лікар будь-якого профілю повинен досконало знати фармакологічну характеристику і правила призначення цієї групи лікарських засобів.

2. Цілі лекції (мета):

- навчальні

- *Знати:* фармакологію лікарських засобів, що оказують знеболюючу дію.
- *Уміти:* обґрунтувати вибір і виписати наркотичні та ненаркотичні анальгетики в різних лікарських формах, вирішувати тестові

завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання.

- *виховні*

- Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань лікарських засобів, які мають анальгезуючу дію.

3. План та організаційна структура лекції.

№ п/п	Основні етапи лекції та їх зміст	Цілі у ступенях абстракції	Тип лекції. обладнання лекції	Розподіл часу
I.	Підготовчий етап			
1.	Визначення навчальної мети			5%
2.	Забезпечення позитивної мотивації.			
II.	Основний етап			
3.	Викладення лекційного матеріалу за планом: 1. Загальні поняття про анальгезію. 2. Особливості та види больового синдрому. 3. Класифікація лікарських засобів, які мають знеболюючий ефект. 4. Наркотичні аналгетики. Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків. Поняття про наркоманію. 5. Ненаркотичні аналгетики (НПЗС). Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків.		Комбінована, методичні розробки, презентація, мультимедійний проектор	90%
III.	Заключний етап.			
	Резюме. Висновки. Відповідь на запитання.			5%

4. Зміст лекційного матеріалу:

"Наркотичні та ненаркотичні анальгетики" НАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ

Наркотичні (опіюїдні) анальгетики рослинного і синтетичного походження селективно пригнічують сприйняття болю і покращують її переносимість, зменшують емоційне забарвлення і вегетативний супровід болю. Термін «аналгезія», що позначає втрату больової чутливості, відбувається від грецьких слів *an* - «заперечення» і *algos* - «біль».

Фізіологічна біль (зазвичай транзиторна) виконує сигнальну функцію, попереджає про небезпеку і захищає від пошкоджень. Біль є фізіологічною потребою, що дозволяє піти від травмуючого впливу або послабити його ефект, «навчає» антиноцицептивну систему. Патологічна біль при соматогенних, нейрогенних і психогенних больових синдромах втрачає сигнальну функцію, стає тривалою (більше 3 міс), періодичною або навіть постійною, супроводжується порушеннями мікроциркуляції і імунітету, набуваючи характер хвороби. Вона значно знижує якість життя і супроводжується соціальною дезадаптацією.

Соматогенна біль виникає при пошкодженні тканин: переломах, розтягненнях, розривах, опіках, інфаркті міокарда, пухлинах, спазмах гладкої мускулатури. Нейропатична центральна і периферична біль обумовлена порушенням функцій нервової системи. Нейропатична біль виникає при постінсультній, діабетичній і алкогольної нейропатії, постгерпетичній гангліонейропатії, невралгії трійчастого і язикоглоткового нервів. До цієї ж групи належать фантомно-больовий синдром, таламічна біль, каузалгія. Психогенна біль з'являється при стресі, депресії, тривожних розладах.

Природним джерелом опіюїдних анальгетиків є опій (від грец. *Opus* - «сік») - висушений молочний сік снотворного маку (*Papaver somniferum*). Родина цього рослини - Мала Азія.

В склад опію входять алкалоїди (20%) і баластні речовини (сапоніни). Алкалоїди опію представляють собою похідні фенантрени і ізохіноліну. Структуру фенантрени мають морфін (10%), кодеїн (0,5%) і тебаїн (0,2%). З них анальгетичну дію надають морфін і кодеїн. Похідні ізохіноліну папаверин (1%), носкапін (6%) і лауданозин проявляють властивості міотропних спазмолітиків.

Ноцицептивна (від грец. *Nosco* - «пошкоджуються») система сприймає, проводить больові імпульси і формує нервово-психічну реакцію на біль (негативні емоції, рефлекторні зміни функцій внутрішніх органів, безумовні рухові рефлекси, вольові зусилля, спрямовані на усунення больового впливу).

У сприйнятті ушкоджуючих (ноцицептивних) подразнень беруть участь вільні неінкапсульовані нервові закінчення - ноцицептори. Механо і терморцептори збуджуються при сильних механічних і термічних подразненнях. Активацію хеморцепторів викликають повторний тепловий

вплив, електричний струм, а також хімічні речовини-агогени. До них відносяться брадикінін, гістамін, серотонін, ацетилхолін, аденозин, простагландини групи E, лейкотрієни, цитокіни, іони K^+ і H^+ . Особливим типом хеморецепторів є ванілоїдні рецептори VR, що регулюють проникність натрієвих, калієвих і кальцієвих каналів. Агоністом ванілоїдних рецепторів служить речовина стручкового перцю капсаїцин.

Механо і терморецептори передають больові імпульси по мієлінізованним волокнам типу A_{δ} , полімодальні хеморецептори - по немієлінізованним волокнам типу C. З активацією мієлінізованих аферентів пов'язують дискримінаційну больову чутливість - здатність роздільно сприймати два однакових роздратування, що наносяться одночасно. При цьому виникає так званий епікритичний біль: вона має точну локалізацію, триває, поки діє ушкоджуючий фактор. Порушення немієлінізованих волокон супроводжується протопатичним болем: погано локалізованим, дифузним неприємним пекучим відчуттям. Воно виникає від невеликих по силі, але тривалий час повторюються подразнень, з'являється з деяким запізненням і триває після припинення патогенного впливу.

Першим інтегративним центром, що сприймає больові імпульси, є задні роги спинного мозку. Ноцицептивні нейрони знаходяться в пластинках 1 і 2, активуються лише больовими імпульсами і можуть бути сенситизовані повторною стимуляцією. У них відбуваються первинна переробка ноцицептивної інформації і передача її в структури головного мозку по контралатеральним спіноталамічному, спиноретікулярному і спиномезенцефалічному трактах. Спіноталамічний шлях закінчується на специфічних вентробазальних ядрах таламуса. Спиноретікулярний і спиномезенцефалічний шляхи досягають неспецифічних інтраламінарних ядер таламуса після перемикань в довгастому і середньому мозку.

Таламус виконує функцію колектора, в якому аналізується сенсорна інформація. З специфічних ядер таламуса больові імпульси надходять в першу (C_1) і другу (C_2) соматосенсорні області кори великих півкуль. Потік больових імпульсів від неспецифічних ядер таламуса збуджує префронтальну кору. Соматосенсорні зони оцінюють локалізацію болю. Префронтальна кора формує емоційно-афективні компоненти болю і пов'язані з нею психічні переживання.

Таким чином, ноцицептивна система складається з двох шляхів проведення больових імпульсів - специфічного і неспецифічного.

Специфічний (неоспіноталамічний) шлях включає високопорогові специфічні ноцицептори (переважно механо і терморецептори), швидкопровідні аферентні волокна типу A_{δ} і специфічні ноцицептивні нейрони задніх рогів спинного мозку, вентробазальних ядер таламуса і соматосенсорної кори. Цей шлях є малонейронним, швидким, бере участь в проведенні порогових епікритичних больових імпульсів.

Неспецифічний (палеоспіноталамічний) шлях полягає з низькопорогових полімодальних ноцицепторів (переважно хеморецепторів),

повільнопровідних немієлінізованих С-афферентів і неспецифічних ноцицептивних нейронів задніх рогів спинного мозку, інтраламінарих ядер таламуса і нейронів префронтальної кори. Цей шлях утворює численні колатералі до ретикулярної формації довгастого і середнього мозку, лімбічної системи, гіпоталамусу і проводить протопатичні больові імпульси. Просторова і тимчасова сумація слабких подразнень відбувається в ядрах таламуса.

Загальним нейромедіатором для специфічного і неспецифічного шляхів є **глутамінова** кислота (при участі AMPA-, NMDA-, калієвого рецепторів і метаботропних рецепторів mGlu). Глутамінова кислота активує постсинаптичні AMPA-рецептори нейронів задніх рогів спинного мозку і викликає швидкі потенціали дії, що активують NMDA-рецептори. У неспецифічному шляху в передачі больових імпульсів беруть участь також поліпептиди: тахікінін (субстанція Р, нейрокінін А), кальцитонін-гензв'язаний пептид, холецистокінін.

Антиноцицептивна система зменшує сприйняття болю, проведення больових імпульсів, послаблює реакції на біль. Больові імпульси активують нейрони антиноцицептивної системи, що веде по принципу негативного зворотнього зв'язку до пригнічення їх передачі. Ноцицептивна і антиноцицептивна системи регулюють больову чутливість в процесі постійного динамічного взаємодії. Болюче подразнення, НЕ виходить за межі фізіологічного, НЕ супроводжується явним відчуттям болю. Виділення нейромедіаторів болю пригнічується при активації рецепторів ендogenous опіоїдів, канабіноїдів, гліцину і ГАМК (рецепторів А і В типів).

Каннабіноїдних антиноцицептивна система утворена ендоканнабіноїдів. Це ліпофільні нейромедіатори, похідні арахідонової кислоти - анандамід (від слова на мові санскрит «ананда» - «блаженство») і 2-арахідонілгліцерол. Вони активують каннабіноїдні рецептори СВ₁- і СВ₂- підтипів. СВ₁-рецептори, що синтезуються в спинальних гангліях і транспортуються по аксонам до больових закінчень. Вони виявлені також в задніх рогах спинного мозку, довгастому мозку, центральному сірому речовині, таламусі, амігдалиті, корі великих півкуль. Каннабіноїдні рецептори СВ₂- підтипа знаходяться на мембрані імунокомпетентних клітин. Їх активація викликає протизапальний і імунодепресивний ефекти.

Каннабіноїдні рецептори при участі G-білків інгібують аденілатциклазу і пригнічують синтез цАМФ, активують мітогензалежну протеїнкіназу. СВ₁-рецептори також полегшують вихід К⁺ з нейронів і перешкоджають входу Са²⁺. Пресинаптичні СВ₁-рецептори зменшують виділення глутамінової кислоти і її ексайтотоксичну дію.

Опіїдна антиноцицептивна система представлена нейронами центральної сірої речовини середнього мозку, великого ядра шва, гігантоклітинних і парагігантоклітинних ядер ретикулярної формації довгастого мозку. Аксони цих нейронів утворюють гальмовні шляхи до корі великих півкуль, лімбічної системи, стріатума, таламуса, гіпоталамуса, ретикулярної формації, довгастого і спинного мозку. Найбільше значення в

реалізації антиноцицептивного ефекту має гальмування задніх рогів спинного мозку.

Медіаторами опіоїдної антиноцицептивної системи є пептиди:

- лей-енкефалінів (тирозин-гліцин-гліцин-фенілаланін-лейцин);
- мет-енкефалінів (тирозин-гліцин-гліцин-фенілаланін-метіонін);
- динорфин А (17 амінокислот, включаючи пентапептид лей-енкефаліну);
- динорфин В (13 амінокислот, включаючи пентапептид лей-енкефаліну);
- β-ендорфін (31 амінокислота, включаючи пентапептид мет-енкефаліну).

ОПІОЇДНІ РЕЦЕПТОРИ

Опіоїдні пептиди і опіоїдні анальгетики взаємодіють з метаботропними опіоїдними рецепторами трьох типів - μ (мію) , κ (каппа) і δ (дельта) .

- Опіоїдні μ-рецептори викликають спинальну і супраспинальну аналгезію, седативний ефект, ейфорію, лікарську залежність, гіпотермію, регулюють процеси навчання і пам'яті, апетит, звужують зіниці, пригнічують дихальний центр, підвищують тонус гладкої мускулатури.

- Опіоїдні κ-рецептори викликають спинальну і в меншій мірі супраспинальну аналгезію, психотоміметичний ефект, регулюють питну і харчову мотивації, пригнічують дихання, підвищують діурез і тонус гладких м'язів.

- Опіоїдні δ-рецептори викликають спинальну і супраспинальну аналгезію, гіпотермію, регулюють пізнавальну діяльність, настрій, нюх, рухову активність, пригнічують дихання, надають центральне гіпотензивну дію.

Таблиця 1 .

Функції опіоїдних рецепторів

функції	рецептори	вплив агоністів
аналгезії:		
супраспинальна	μ, κ, δ	посилення
спинальна	μ, κ, δ	посилення
Ейфорія і лікарська залежність	μ	посилення
психотоміметичні дія	κ	посилення
седативну дія	μ, κ	посилення
дихання	μ	пригнічення
Моторика травного тракту	μ, κ	обстипація
апетит	μ, κ, δ	підвищення
діурез	κ	збільшення
Виділення гормонів:		
пролактину	μ	збільшення
соматотропіну	μ, δ	збільшення

Опіюїдні рецептори виявлені на закінченнях аферентних волокон, нейронах желатинозної субстанції в задніх рогах спинного мозку, а також в структурах головного мозку, що беруть участь в передачі і сприйнятті больових імпульсів. Вплив опіюїдних пептидів і опіюїдних анальгетиків на опіюїдні рецептори пресинаптичної мембрани зменшує виділення медіаторів болю. Постсинаптичні рецептори, викликаючи гіперполяризацію нейронів, блокують проведення потенціалів дії в ноцицептивної системі.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ОПІЮїДНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ

Анальгетична дія

Опіюїдні анальгетики є лігандами опіюїдних рецепторів подібно ендогенних опіюїдних пептидів. Вони потенціюють гальмівну дію опіюїдної антиноцицептивної системи на проведення больових імпульсів переважно в центральній частині неспецифічної проекційної системи і зменшують як сприйняття болю, так і її відчуття.

Опіюїдні анальгетики порушують в пластинах 1 і 2 задніх рогів спинного мозку виділення медіаторів болю з закінчень аксона першого чутливого нейрона (його тіло знаходиться в спинальному ганглії), викликають гіперполяризацію нейронів задніх рогів. Вони також активують антиноцицептивний шлях, що спускається по заднім рогам з середнього мозку. По ходу цих шляхів виявлені ендогенні опіюїди і опіюїдні рецептори. Крім того, спадний контроль над діяльністю спинного мозку реалізується при участі серотоніну. Під впливом опіюїдних анальгетиків цей нейромедіатор виділяється з великого ядра шва.

При введенні в епідуральний простір анальгетиків в малих дозах виникає лікувальна анальгезія на термін 12-20 ч. Її механізм - пряма блокада задніх рогів спинного мозку (місцеві анестетики при епідуральній анестезії порушують проведення потенціалів дії в задніх корінцях до їх входу в спинний мозок). Опіюїдні анальгетики володіють низькою ефективністю при постампутаційним болю, так як перетин сідничного нерва веде до загибелі первинних афферентів в спинному мозку і деградації опіюїдних рецепторів на що належить первинним афферентам пресинаптичної мембрани.

Опіюїдні анальгетики пригнічують сумачію больових імпульсів в таламусі. У малих дозах вони легше усувають підпороговий, ниючий біль, ніж гостру. Анальгетики зменшують активацію больовими імпульсами емоційних і вегетативних центрів гіпоталамуса, лімбічної системи і кори великих півкуль, послаблюють негативну емоційну і психічну оцінку болю. Хворі, які приймають опіюїдні анальгетики, іноді повідомляють, що біль залишилася, але вони сприймають її індиферентно, без обтяжливих переживань і страху. Їх увага переключачється на приємні відчуття і роздуми.

Опіюїдні рецептори синтезуються також в спінальних гангліях при запаленні, що супроводжується болем. Ці нові рецептори транспортуються по

нервовим волокнам в двох напрямках: в спинний мозок, щоб стати пресинаптичними на закінченнях первинних афферентів, а також в запалену тканину. Надходження опіоїдних рецепторів в осередок запалення залежить від проліферації імунокомпетентних клітин. Залишається неясним, яке значення мають периферичні опіоїдні рецептори для анальгетического ефекту опіоїдних анальгетиків. У перспективі можливо створення агоністів периферичних опіоїдних рецепторів, НЕ володіють токсичною дією на ЦНС.

Лікарські засоби, що діють на опіоїдні рецептори, можна розділити на 3 групи.

- Анальгетики - повні агоністи (переважно μ -рецепторів).
- Анальгетики з комбінованою дією - часткові (парціальні) агоністи або антагоністи μ -рецепторів з властивостями агоністів або антагоністів κ -рецепторів. Засоби цієї групи в меншій мірі пригнічують дихальний центр і звужують зіниці, мають менший наркогенний потенціал.
- Антагоністи опіоїдних рецепторів.

Таблиця 2.

Опіоїдні анальгетики та їх антагоністи

лікарська засіб	Вплив на опіоїдні рецептори		Аналгетична активність по відношенню до морфіну
	μ	κ	
Опіоїдні анальгетики - повні агоністи			
Похідні фенантрону			
Морфін	+++	+	-
Кодеїн	++	+	Менше в 5-7 разів
Етілморфін	++	+	така ж
Похідні піперидину			
Тримеперідін	++		Менше в 3-4 рази
Фентаніл	+++		Більше в 100-300 разів
Просидол *	++		Менше в 3-4 рази
Похідне циклогексанолу			
Трамадол	++		Менше в 3-5 разів
Анальгетики з комбінованим дією			
Похідні фенантрону			
Бупренорфін	Ч	-	Більше в 25-50 разів
Буторфанол	-	+++	Більше в 5 разів
Налбуфін	-	++	така ж
Антагоністи опіоїдних анальгетиків			
Похідні фенантрону			

лікарська засіб	Вплив на опіодні рецептори		Аналгетична активність по відношенню до
Налоксон	-	-	-
Налтрексон	-	-	-

Примітки: «+» - повний агоніст; Ч - частковий агоніст; «-» - антагоніст.

Трамадол випускається в вигляді рацемичної суміші стереоізомерів, з них D-ізомер взаємодіє з μ -рецепторами (в 6000 разів слабкіше морфіну) і порушує нейрональне захоплення серотоніну, а L-ізомер пригнічує нейрональний захоплення норадреналіну і є агоністом α_2 -адренорецепторів. Обидва ізомери стимулюють виділення серотоніну з пресинаптичних закінчень. В результаті трамадол підсилює сегментарно і спадну серотонінергічну гнітючу дію на передачу ноцицептивних імпульсів в задніх рогах спинного мозку.

Дія на центральну нервову систему

Кора великих півкуль

Морфін і інші агоністи μ -рецепторів викликають ейфорію і седативний ефект, що переходить в чуйний, поверхневий, багатий сновидіннями сон. Вони активують опіодні рецептори і стимулюють виділення дофаміну в прилеглому ядрі передньої частини стріатума. Це супроводжується поліпшенням настрою, при цьому воно набуває ейфорійний відтінок. Агоністи μ -рецепторів пригнічують блакитну пляму середнього мозку, що послаблює тривогу, страх і паніку.

Агоністи κ -рецепторів, навпаки, пригнічують виділення дофаміну і викликають дисфорію (від грец. *Dys* - «заперечення», *phero* - «переношу»): занепокоєння, депресію, неприємні, дивні думки, дезорієнтацію, нічні кошмари, галюцинації.

В експерименті морфін, тримеперидин (промедол ^{*}) і трамадол в токсичних дозах підвищують судомну готовність, оскільки послаблюють ГАМК-ергічні гальмування в гіпокампі. У клінічній практиці ці анальгетики провокують судоми тільки при дуже важкій інтоксикації. Для купірування судом, викликаних опіадами, застосовують налоксон і налтрексон.

Гіпоталамус і залози внутрішньої секреції

Морфін зменшує виділення в гіпоталамусі рилізінг-гормонів для гонадотропінів і АКТГ, тому вдруге пригнічує секрецію фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормонів, АКТГ, глюкокортикоїдів і тестостерону. Морфін стимулює виділення пролактину (усуває гальмівний вплив дофаміну), мало змінює секрецію тиреотропного гормону і соматотропіну. При тривалому прийомі вплив морфіну на гіпоталамо-гіпофізарну систему слабшає (у жінок відновлюється менструальний цикл). Агоністи κ -рецепторів гальмують секрецію вазопресину (АДГ) і збільшують діурез.

Морфін в великих дозах пригнічує центр терморегуляції і викликає гіпотермію.

Середній мозок

Морфін як агоніст опіоїдних μ - і κ -рецепторів в ядрах окорухового нерва викликає міоз і легкий спазм акомодатції, знижує внутрішньоочний тиск. Існують видові відмінності в дії морфіну: у людей і у собак він викликає седативний ефект і міоз, у мавп - седативний ефект і мідріаз, у представників сімейств котячих, парнокопитних та непарнокопитних тварин - збудження ЦНС і мідріаз.

Довгастий мозок

Дія опіоїдних анальгетиків на довгастий мозок визначається впливом на опіоїдні рецептори вегетативних центрів: дихального, судинного, центру блукаючого нерва, триггерної зони блювотного центру.

Активація μ -рецепторів *дихального центру* послаблює його реакцію на збуджуючі стимули з боку ретикулярної формації, знижує чутливість до вуглекислого газу і кислотності середовища, при цьому зберігаються рефлексії з каротидних клубочків. Дихання стає рідкісним, але компенсаторно поглиблюється, потім з'являється рідкісний (3-4 в хвилину) і поверховий подих, при важкій інтоксикації виникає періодичне дихання Чейна-Стокса з подальшим паралічем дихального центру. Депресія дихання триває 4-5 ч. Довільний контроль дихання зберігається (дихання по команді).

Більшість повних агоністів в еквіанальгетичних дозах пригнічують дихальний центр так само, як морфін. Фентаніл НЕ тільки значно пригнічує дихальний центр, але і викликає ригідність дихальної мускулатури - синдром дерев'яної грудної клітини. Трамадол і анальгетики з комбінованим дією порушують дихання слабкіше морфіну. Бупренорфін зменшує викликане фентанілом пригнічення дихального центру без ослаблення анальгетичного ефекту.

Пригнічення дихання особливо виражено у сні, у дітей до 3 років і літніх людей, у пацієнтів з бронхообструктивними синдромами, при поєднанні опіоїдних анальгетиків з наркозними засобами, бензодіазепінами, барбітуратами, етанолом.

Морфін гальмує функцію експіраторних нейронів, що беруть участь в кашлевому рефлексі (кашльовий центр). Його призначають як протикашльовий засіб в випадках, коли кашель загрожує життю - підсилює кровотечу при травмі або туберкульозі. Кодеїн і етилморфін використовують при кашлі в комбінації з відхаркувальними засобами.

Морфін активує дорсальне ядро *центру блукаючого нерва*. Цей ефект супроводжується брадикардією і бронхоспазмом. Крім того, морфін стимулює виділення гістаміну з огрядних клітин.

При прийомі морфіну можливі нудота (у 40%) і блювота (у 15%) внаслідок активації хеморецепторів триггерної зони *блювотного центру*. Блювота частіше виникає у пацієнтів, що приймають морфін амбулаторно, і рідше - у хворих, які перебувають на стаціонарному лікуванні. Це обумовлено підвищеною чутливістю блювотного центру до подразнень зі сторони

вестибулярного аналізатора. До блювотної дії морфіну швидко настає звикання. Інші агоністи μ -рецепторів володіють таким же блювотною ефектом, як морфін.

Морфін в терапевтичних дозах НЕ змінює функції *судинного центру*, при отруєнні викликає його гноблення.

Спинний мозок

Морфін підсилює спинальні сухожильні рефлексії, але пригнічує супраспинальні (снодійні засоби пригнічують обидва види рефлексів).

Дія на серцево-судинну систему

При введенні морфіну і інших агоністів μ -рецепторів людині, що знаходиться в положенні лежачи, ЧСС і АТ НЕ змінюються. При швидкому зміні горизонтального положення на вертикальне може розвинути ортостатична гіпотензія внаслідок розширення артерій і вен і ослаблення барорефлекса. Вазодилатація обумовлена виділенням гістаміну і збільшенням концентрації вуглекислого газу в крові. При нападі стенокардії і інфаркті міокарда морфін, зменшуючи переднавантаження, ЧСС і роботу серця, знижує потребу в кисні і ішемію серця. Його анальгетична дія обумовлено як компенсацією ацидозу в міокарді, так і активацією опіоїдних рецепторів. Агоністи δ -рецепторів можуть надавати антиаритмічний ефект.

Тримеперидин при внутрішньовенному введенні викликає тахікардію. Фентаніл мало впливає на гемодинаміку, так як НЕ підвищує виділення гістаміну. Трамадол і буторфанол стимулюють виділення норадреналіну з периферичних симпатичних нервів і збільшують частоту серцевих скорочень. Трамадол підвищує АТ, буторфанол його незначно знижує. У хворих на стенокардію буторфанол підвищує тиск крові в аорті і легеневої артерії, кінцеводіастолічного тиску в лівому шлуночку, стимулює роботу серця.

Дія на гладку мускулатуру внутрішніх органів

Морфін викликає бронхоспазм, спазм пілоричного сфінктера шлунка (евакуація подовжується з 3-4 до 12-20 год), сфінктерів кишечника, жовчо- і сечовивідних шляхів, пригнічує пропульсивну перистальтику кишечника, НЕ змінює ритмічність перистальтики.

Морфін пригнічує секрецію соляної кислоти шлункового соку, жовчі, соку підшлункової залози. Порушення перистальтики в поєднанні з підвищенням в'язкості вмісту кишечника супроводжується обстипацією (від лат. *Obstipo* - «набиваю, заповнюю»). Спазмогенна дія інших опіоїдних анальгетиків виражено слабше, в зокрема, тримеперидин в меншій мірі, ніж морфін, підвищує тонус сечовивідних шляхів, бупренорфін слабкіше викликає скорочення сфінктера Одді і сфінктерів жовчних проток.

Механізм обстипації обумовлений дією опіоїдних анальгетиків на опіоїдні рецептори гладких м'язів, пригніченням виділення ацетилхоліну, простагландину E_2 і вазоактивного інтестинального пептиду Y з підслизового нервового сплетення кишечника, стимуляцією виділення норадреналіну.

Морфін значно (в 10 разів) збільшує тиск в жовчному міхурі; пригнічує рефлексії на сечовипускання і дефекацію; розслабляє матку, зменшує частоту і амплітуду її скорочень при пологах, подовжує пологи, порушує дихання плода

з підвищенням неонатальної летальності. Тримеперідін стимулює скоротливу діяльність матки, НЕ перешкоджаючи відкриттю її шийки; в меншій мірі, ніж морфін, пригнічує дихання у плода.

ЗАСТОСУВАННЯ ОПІОЇДНИХ АНАЛЬГЕТИКІВ

Опіоїдні анальгетики застосовують для аналгезії і профілактики больового шоку. Їх призначають всередину, ректально, для розсмоктування в порожнині рота, вводять підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, в епідуральний простір; застосовують в формі назального спрею і ТТС. Опіоїдні анальгетики вводять без певного режиму («за **вимогою** »), хворим НЕ повідомляють, яке засіб вони отримують, так як в виникненні залежності велике значення має психологічна готовність.

Новими методами введення опіоїдних анальгетиків є постійна внутрішньовенна інфузія з програмованої швидкістю з допомогою автоматичного інфузомата і контрольована пацієнтом аналгезія (КПА). КПА дозволяє хворому самостійно вводити анальгетик підшкірно, внутрішньовенно, епідурально, керуючись суб'єктивним сприйняттям больових відчуттів. Пристрій для КПА являє собою автоматичний ін'єктор з мікропроцесорним пристроєм. Кнопка управління знаходиться в руках хворого.

Введення анальгетиків в епідуральний простір забезпечує глибоку аналгезію з мінімальними побічними ефектами (зменшується ризик пригнічення дихання, нудоти і блювоти). Епідурально вводять морфін, тримеперидин, фентаніл та бупренорфін в дозах, що становлять 1/5 дози, рекомендованої для внутрішньовенного введення. Опіоїдні анальгетики комбінують з місцевими анестетиками (бупівакаїном) і блокаторами кальцієвих каналів (верапамілом, ніфедипіном).

Опіоїдні анальгетики призначають при різних станах, що супроводжуються гострим інтенсивним болем: травмах, опіках, відмороженнях, інфаркті міокарда, перитоніті (після постановки діагнозу і рішення питання про хірургічному лікуванні), ниркової кольці (засіб вибору - тримеперидин), печінкової кольці (засіб вибору - бупренорфін). При спазмі гладкої мускулатури опіоїдні анальгетики комбінують з м-холіноблокаторами і міотропними спазмолітиками. Опіоїдні анальгетики використовують для премедикації при передопераційної підготовки хворих, що зазнають сильну біль, а також при болю в післяопераційному періоді. Тримеперідін застосовують для знеболювання пологів.

Сильнодіючий опіоїдний анальгетик фентаніл застосовують для нейролептаналгезії і атаралгезії. Для нейролептаналгезії фентаніл вводять одночасно з седативним антипсихотичним засобом (нейролептиком) дроперидолом в співвідношенні доз 1:50 (випускається комбінований препарат таламонал). Фентаніл практично повністю усуває біль. Дроперидол зменшує тривогу, страх, створює психічний спокій, надає протиблювотну, протишокову дію, розслаблює скелетні м'язи. Нейролептаналгезію використовують для потенціювання наркозу, проведення малотравматичних операцій, при інфаркті

міокарда. Атаралгезії (транквілоаналгезію) проводять комбінацією фентанілу і сильних анксиолітиків бензодіазепінового ряду (феназепам, діазепам). Застосування цих методів аналгезії обмежена небезпекою вираженого пригнічення дихального центру фентанілом.

В даний час ВООЗ включила опіоїдні анальгетики в триступеневу схему вибору терапії при інтенсивному хронічному болю різної етіології, коли фізіотерапія, масаж і прийом інших знеболюючих засобів НЕ можуть забезпечити достатній контроль над болем і НЕ дозволяють підтримувати прийнятну якість життя пацієнта. При хронічному болю вводять трамадол, бупренорфін, буторфанол, налбуфін, так як ці засоби рідше викликають залежність.

Опіоїдні анальгетики часто комбінують з неопіоїдними засобами: парацетамолом, НПЗЗ, антидепресантами та протиепілептичними засобами. Раціональні комбінації збільшують співвідношення ризик / користь НЕ тільки завдяки подвійній фармакологічній дії, але і в результаті ослаблення побічних ефектів, так як комбінована терапія дозволяє знизити дози окремих препаратів.

Опіоїдні анальгетики протипоказані дітям до 1 року (морфін - до 3 років), при сильному виснаженні, дихальної недостатності, легеневої серце, черепно-мозкової травми. Призначення опіоїдних анальгетиків нейрохірургічним хворим створює небезпеку підвищення внутрішньочерепного тиску, так як внаслідок гіперкапнії, викликані пригніченням дихального центру, розширюються мозкові судини.

Морфін стимулює виділення гістаміну, тому протипоказаний хворим на бронхіальну астму, з обережністю його застосовують при артеріальній гіпотензії. Фентаніл не можна застосовувати при кесаревому розтині (до екстракції плода) і інших акушерських маніпуляціях, вираженої гіпертензії в малому колі кровообігу, пневмонії, ателектазі, інфаркті легенів, бронхіальну астму, паркінсонізмі (підсилює ригідність м'язів). Буторфанол НЕ призначають пацієнтам з ІХС і серцевої недостатністю.

ОТРУЄННЯ ОПОЇДНИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ

Гостре отруєння морфіном

При внутрішньовенному введенні середня терапевтична доза морфіну становить 10 мг, середня токсична доза - 30 мг, середня летальна доза - 120 мг. Підшкірне введення морфіну при шоці може НЕ супроводжуватися аналгезією, так як в цих умовах порушується всмоктування з підшкірної клітковини. Недосвідчений лікар повторює ін'єкції морфіну, що викликає інтоксикацію після проведення заходів, спрямованих на ліквідацію артеріальної гіпотензії.

Симптоми отруєння морфіном: ейфорія, втрата больових реакцій, гіпотермія, збільшення внутрішньочерепного тиску, набряк мозку, ступор, що переходить в кому. Спинальні сухожильні рефлексії збережені (на відміну від отруєння снодійними засобами). Виникають аритмія, артеріальна гіпотензія,

набряк легенів, міоз (при сильній гіпоксії зіниці розширюються), блювота, затримка сечовипускання і дефекації, гіпоглікемія, пітливість. Дихання поверхневе, рідкісне (2-4 в хвилину), потім періодичне Чейна-Стокса. Порушення дихання посилюються через бронхоспазм. При важкому отруєнні розвиваються клоніко-тонічні судоми. Смерть настає від паралічу дихального центру.

Для постановки діагнозу необхідно наявність трьох симптомів - коми, звуження зіниць і гноблення дихання.

Невідкладні заходи допомоги при гострому отруєнні морфіном спрямовані на ліквідацію дихальних розладів. Проводять ШВЛ під позитивним тиском, аспірація бронхіальним секретом надзвичайно небезпечні. Вводять конкурентні антагоністи опіоїдів - **наллоксон** або **налтрексон**. Вони ефективні при інтоксикації будь-якими опіоїдними анальгетиками (при отруєнні бупренорфіном необхідні великі дози). При використанні налоксону дихання стає більш частим, ніж до інтоксикації.

Наллоксон при прийомі всередину повністю піддається пресистемній елімінації (кон'югує з глюкуроною кислотою). Тривалість його дії при внутрішньом'язовому і внутрішньовенному введенні становить 1-4 год, тому раціональна тривала внутрішньовенна інфузія. Налтрексон можна призначати всередину. Він зберігає активність в протягом 24 год. В дозах, що перевищують 24 мг, викликає легку сонливість, погіршує пам'ять, підвищує систолічний АТ, стимулює секрецію рилізінг-гормонів для гонадотропінів і АКТГ, а також збільшує секрецію пролактину, глюкокортикоїдів і катехоламінів (небезпека аритмії).

Налтрексон застосовують для лікування хронічного алкоголізму. Він знижує споживання алкоголю, тяжкість сп'яніння, вираженість задоволення, патологічний потяг, подовжує період утримання. Налтрексон пригнічує виділення дофаміну в прилеглому ядрі стріатума, блокує μ -рецептори і перешкоджає їх активації продуктами конденсації ацетальдегіду з катехоламінами і серотоніном. Налтрексон в великих дозах володіє гепатотоксичністю, викликає нудоту, блювоту, головний біль, тривогу, дисфорію, шкірний висип.

Після відновлення нормального дихання видаляють невсмоктувана отрута з шлунково-кишкового тракту. З огляду на те, що морфін викликає спазм пілоричного сфінктера, промивання шлунка доцільно навіть в щодо пізні терміни після отруєння. Для промивання використовують активоване вугілля або калію перманганат в 0,05% розчині. Обидва антидоту застосовують повторно і незалежно від шляху введення морфіну, який як алкалоїд (органічне походження) знаходиться в крові в вигляді ліпофільних нейтральних молекул, здатних проникати в шлунок простою дифузією по градієнту концентрації. Промивання шлунка вимагає особливої обережності через небезпеку судом, розриву стравоходу, аспірації при блювоті.

Хронічне отруєння опіоїдними анальгетиками

Більшість опіоїдних анальгетиків включені Міжнародною конвенцією про наркотики в розряд наркотичних засобів, що знаходяться під строгим контролем. На них поширюються особливі правила призначення, виписування в рецептах, обліку, зберігання, транспортування та звітності, певні наказами Міністерства охорони здоров'я і соціального розвитку Російської Федерації. Для профілактики наркоманії велике значення мають навчання лікарів, відбір пацієнтів, ретельний контроль над прийомом анальгетиків, раціональне управління їх дозою, своєчасне призначення інших знеболюючих засобів, ефективне лікування основного захворювання, що викликало біль.

Залежність в рівній мірі викликають опіоїдні анальгетики з коротким і тривалим періодом напівелімінації. Її ризик НЕ залежить від лікарської форми анальгетика. Залежність може розвиватися у хворих, які отримують опіоїдні анальгетики в ін'єкціях, всередину, в формі ТТС.

Найбільш небезпечні героїн і синтетичний засіб α -метілфентаніл (його наркогенний потенціал в 600 разів вище, ніж у морфіну). Героїн представляє собою діацетилморфин.

Він піддається деацетилюванню в двох послідовних реакціях. У крові утворюється 6-моноацетилморфін при участі БУТИРИЛХОЛІНЕСТЕРАЗИ плазми і ацетилхолінестерази еритроцитів. Другу реакцію деацетилювання, в якій утворюється морфін, каталізує тільки ацетилхолінестеразою еритроцитів. Період напівелімінації героїну становить 3 хв.

Наркоманія характеризується психічною, фізичної залежністю і звиканням.

Ейфорія обумовлена активує впливом опіоїдних анальгетиків на μ -рецептори і виділенням дофаміну в прилеглому ядрі стріатума, пригніченням блакитної плями середнього мозку. Для морфинної ейфорії характерні зникнення неприємних переживань, перемикання на приємні роздуми і відчуття. Бажання випробувати ейфорію і виникає після скасування опіоїдних анальгетиків депресія призводять до психічної залежності.

Фізичну залежність пов'язують з глибоким втручанням опіоїдних анальгетиків в метаболізм медіаторів головного мозку.

Абстинентний синдром розвивається через 5-7 діб після припинення прийому опіоїдних анальгетиків. Його прояви відповідають синдрому віддачі і включають:

- пристрасне бажання прийняти наркотичну засіб;
- втома, дратівливість, інсомнію, тривогу, дисфорію;
- спонтанний біль, атаксію, часте дихання, гіпертермію;
- позіхання, нудоту, блювоту, діарею;
- розширення зіниць;
- пітливість, пілоерекцію («гусячу шкіру»);
- артеріальну гіпертензію.

Абстинентний синдром провокують також антагоністи опіоїдних анальгетиків і часткові агоністи μ -рецепторів (бупренорфін, налбуфін).

Через 6 міс після припинення прийому опіоїдних анальгетиків зберігаються тривога, інсомнія, дихальні розлади.

Звикання (толерантність) дозволяє переносити 0,25-0,5 г морфіну без симптомів гострого отруєння.

Бупренорфін, буторфанол, налбуфін і трамадол викликають лікарську залежність рідше, ніж повні агоністи опіоїдних рецепторів.

Механізми звикання пов'язані з порушенням обміну опіоїдних пептидів, підвищенням активності аденілатциклази і NMDA-рецепторів, а також з десенситизацією опіоїдних рецепторів. При повторних прийомах анальгетиків утворюються антитіла до опіоїдних пептидів, зменшується їх продукція за принципом негативною зворотної зв'язку, активуються NMDA-рецептори, що викликають гіпералгію. Опіоїдні рецептори піддаються фосфорилуванню при участі протеїнкінази С. Фосфорильовані μ - і δ -рецептори зв'язуються з білком цитозолу β -аррестіном, потім цей комплекс приєднує білок дінамін і переміщається в поглиблення клітинної мембрани, покриті білком клатріном. Клатрінові ямки отшнуровуються від мембрани і перетворюються в ендосоми. Такі інтерналізовані опіоїдні рецептори можуть відновлювати активність і повертатися на мембрану, але частіше піддаються протеолізу в лізосомах. Укорочені μ -рецептори зберігають здатність до взаємодії з G-білками.

НЕНАРКОТИЧНІ АНАЛЬГЕТИКИ (НПЗП)

НПЗЗ мають протизапальну, жарознижувальну і аналгетичну дію. Їх основним ефектом є неспецифічний протизапальний - здатність пригнічувати запалення будь-якої етіології. Для парацетамолу характерно тільки жарознижувальну і аналгетичну дію.

НПЗЗ класифікують за хімічною структурою.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ І ЗАСТОСУВАННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Протизапальна дія

НПЗЗ пригнічують альтеративну і ексудативну фази запалення, слабкіше глюкокортикоїдів зменшують проліферацію сполучної тканини. Більшість НПЗЗ як органічні кислоти накопичуються в кислому середовищі вогнища запалення, де мають прямий вплив на біохімічні процеси. Проникненню препаратів в запалену тканину сприяє підвищена проникність капілярів.

Зменшення біосинтезу простагландинів

НПЗЗ оборотно або необоротно інгібують ЦОГ різних тканин і таким чином зменшують продукцію простагландинів.

Фосфоліпіди клітинних мембран під впливом фосфоліпази A_2 вивільняють арахідонову кислоту, яка потім піддається окисленню і циклізації в ендопероксидів (простагландини G_2 , H_2) ферментом ЦОГ. Подальше перетворення нестабільних ендопероксидів в стабільні простагландини каталізує ізомерази.

Відомо кілька ізоферментів ЦОГ, що кодуються різними генами. ЦОГ-1 як структурний (конституційний) фермент постійно присутній в ЕПР клітин (за винятком еритроцитів). Він бере участь в продукції простагландинів, які регулюють фізіологічні процеси, наприклад, каталізує утворення простацикліну (вазоділататора і антиагреганта), гастропротективних простагландинів, а також простагландинів, які підвищують нирковий кровообіг, клубочкову фільтрацію, виведення іонів і води.

Фермент ЕПР і ядерної мембрани ЦОГ-2 є структурним тільки в головному мозку, нирках, кістках, репродуктивній системі у жінок (регулює овуляцію). Активність ЦОГ-2 в 10-80 разів зростає при запаленні, що втричі підвищує рівень простагландинів в запаленої тканини. Індукторами ЦОГ-2 є цитокіни (інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлини- α), бактеріальні ліпополісахариди, інгібіторами - глюкокортикоїди та інтерлейкін-4.

Утворені під впливом ЦОГ-2 простагландини беруть участь в розвитку і прогресуванні гострого і хронічного запалення. Простагландин E_2 , розширюючи артеріоли, збільшує приплив крові в зону запалення. Навпаки, простагландин $F_{2\alpha}$ звужує вени і утрудняє відтік крові. В результаті розширюються капіляри вогнища запалення, зростає їх проникність, розвивається ексудація. Крім того, простагландини потенціюють дію інших медіаторів запалення - гістаміну, серотоніну, брадикініну, збільшують вихід ферментів лізосом, активують ферменти резорбції кісткової тканини - колагеназу і металлопротеїнази. В уражених суглобах хворих на ревматоїдний артрит експресія ЦОГ-2 зростає в капілярах синовіальної оболонки, сіновіоцитів, хондроцитах і лейкоцитах клітинного інфільтрату. Можливо, простагландин E_2 , який синтезується під впливом ЦОГ-2 в суглобовому хрящі, виконує хондропротективну функцію.

Активний центр ЦОГ локалізований в вузькій частині гідрофобного каналу, сформованого α -спіраллю в межах клітинної мембрани. Це полегшує взаємодію арахідонової кислоти з ферментом. Ділянка зв'язування арахідонової кислоти містить в положенні 385 тирозин, який окислюється в процесі формування ендопероксидів. Просторова кристалграфічна структура ізоферментів ЦОГ різняться. У складі ЦОГ-1 знаходиться заряджений залишок аргініну, що забезпечує високий аффінітет до більшості НПЗЗ. ЦОГ-2 має більш широкий і гнучкий гідрофобний канал і додаткову внутрішню порожнину, створену валіном.

НПЗЗ із конкурентного типу витісняють арахідонову кислоту з верхньої частини каналу, при цьому ацетилсаліцилова кислота необоротно ацетилює серин в положенні 530 ЦОГ-1 і в положенні 516 ЦОГ-2.

Протизапальний ефект НПЗЗ обумовлений блокадою ЦОГ-2. Індекс інгібування ЦОГ-1 / ЦОГ-2 становить для індометацину - 30, диклофенаку - 2,2, мелоксикаму - 0,33, німесулід - 0,2, целекоксибу і еторикоксибу - 0,001. Таким чином, неселективні НПЗЗ сильніше пригнічують ЦОГ-1, що порушує згортання крові, функції нирок і створює перешкоди для травний тракт. Ацеклофенак в малих дозах, мелоксикам, німесулід більш селективно інгібують ЦОГ-2, взаємодіючи ригідним бічним ланцюгом з додатковою порожниною цього ізоферменту. Німесулід утворює з ЦОГ-1 швидкодиссоціюючий комплекс, але стабільно блокує ЦОГ-2. Максимально вираженим селективним впливом на ЦОГ-2 мають целекоксиб і еторикоксиб. Їх полярна сульфонамідна група неконкурентно блокує активний центр ЦОГ-2, що знаходиться в боковій порожнині ферменту.

Кореляція між протизапальним впливом НПЗЗ і зниженням активності ЦОГ простежується не у всіх випадках. Протизапальні дози ацетилсаліцилової кислоти і індометацину значно вище доз, в яких вони пригнічують синтез простагландинів. В експерименті ацетилсаліцилова кислота і індометацин при введенні в малих дозах в бічні шлуночки пригнічують запальний набряк кінцівок. Це свідчить на користь центральних нейрогенних механізмів протизапального ефекту.

Парацетамол пригнічує ЦОГ в ЦНС, перешкоджаючи активації ферменту перекисними продуктами. Він має жарознижувальну і аналгетичну ефектами і позбавлений протизапальних властивостей (в нейтрофілах і макрофагах вогнища запалення утворюється велика кількість продуктів перекисного окислення).

Таким чином, можна запропонувати класифікацію НПЗЗ за ступенем селективного інгібування ізоферментів ЦОГ:

- селективні інгібітори ЦОГ-1 - ацетилсаліцилова кислота в малих дозах;
- неселективні інгібітори ЦОГ - більшість НПЗЗ;
- переважно селективні інгібітори ЦОГ-2 - мелоксикам, німесулід, ацеклофенак в малих дозах;
- специфічні інгібітори ЦОГ-2 - целекоксиб, еторикоксиб;
- інгібітори ЦОГ в ЦНС - парацетамол.

Останнім часом стало відомо, що ЦОГ-2 утворює простагландини, що активують рецептори в ядрі клітин. Це дозволяє регулювати функції генів. Гіперекспресія ЦОГ-2:

- стимулює апоптоз нейронів при епілепсії;
- підвищує фагоцитарну активність мікроглії з подальшою загибеллю нейронів при хворобі Альцгеймера;
- збільшує секрецію реніну, викликає протеїнурію;
- служить фактором ризику раку молочних залоз, передміхурової залози, аденокарциноми шлунка і прямої кишки.

ЦОГ-2 каталізує метаболічну активацію канцерогенів, сприяє реалізації аутопроліферативного сигналу, підсилює ангіогенез в тканини пухлини, її метастазування, пригнічує апоптоз пухлинних клітин і місцевий протипухлинний імунітет. За даними епідеміологічних досліджень, у хворих, регулярно приймають нестероїдні протизапальні засоби, рак товстого кишечника зустрічається на 40-50% рідше, ніж в загальній популяції. Целекоксиб рекомендований як протипухлинний засіб при поліпозі прямої кишки. При призначенні НПЗЗ в онкології слід враховувати великий ризик побічних ефектів.

ЦОГ-2, беручи участь в розвитку запалення в стінці судин, **сприяє** прогресуванню атеросклерозу та **дестабілізації** атеросклеротичної бляшки. При важкої ІХС та артеріальної гіпертензії целекоксиб **покрощує** ендотелійзалежну вазодилатацію, підвищує експресію синтази NO, знижує в крові вміст інтерлейкіну-1, С-реактивного білка, ЛНП.

Інгібування молекул клітинної адгезії

НПЗЗ пригнічують синтез і експресію молекул адгезії в ендотелії судин і клітинах крові (в ендотелії локалізовані селектини і внутрішньоклітинна молекула адгезії-1, на поверхні лейкоцитів і тромбоцитів знаходяться інтегрини). Інгібування молекул адгезії порушує міграцію клітин у вогнище запалення.

Стабілізація лізосом і антиоксидантний ефект

НПЗЗ стабілізують лізосоми і перешкоджають виділенню гідролітичних ферментів - протеаз, ліпаз, фосфатаз, що викликають тканинний некроз. НПЗЗ, зв'язуючись з сульфгідрильними групами цистеїну мембранних білків, обмежують вхід в лізосоми іонів кальцію і пригнічують в лізосомальній мембрані перекисне окислення ліпідів.

Антиоксидантний ефект НПЗЗ обумовлений зменшенням утворення ендопероксидів в циклооксигеназній реакції, гальмуванням фагоцитозу і виділення перекисних продуктів з нейтрофілів і макрофагів. Саліцилати прямо нейтралізують вільні радикали, а також в комплексі з іонами міді каталізують реакцію дисмутації. Німесулід гальмує продукцію супероксидних аніонів та метало-протеїназ, знижує активність стромелізина, еластази і колагенази, стабілізуючи α_1 -інгібітор протеолізу.

НПЗЗ можуть надавати антальтеративну дію, підвищуючи стабільність колагену.

Антагонізм з медіаторами запалення

НПЗЗ зменшують активність ферментів, які беруть участь в біосинтезі гістаміну, серотоніну, брадикініну, а також викликають накопичення цАМФ, пригнічуючи фосфодіестеразу циклічних нуклеотидів.

Саліцилати, фенілбутазон, похідні фенілалканових кислот і німесулід зменшують дегрануляцію тучних клітин і викид їх біологічно активних речовин. Фенілбутазон і індометацин вступають в конкурентні відносини з гістаміном і серотоніном за зв'язок з рецепторами.

Обмеження біоенергетики запалення

Енергетичний метаболізм лімітує всі біохімічні реакції, що лежать в основі запалення: синтез медіаторів запалення, хемотаксис, фагоцитоз, проліферацію сполучної тканини. НПЗЗ **порушують** продукцію АТФ (пригнічують гліколіз і аеробне дихання, знижують вміст коферментів дегідрогеназ, роз'єднують окиснення і фосфорилування).

Вплив на проліферативні процеси

НПЗЗ гальмують формування сполучної тканини, так як обмежують у вогнищі запалення активність стимуляторів поділу фібробластів (серотоніну, брадикініну) і порушують енергозабезпечення проліферативних процесів. У підсумку вони зменшують синтез колагену і глікозаміногліканів. Помірним антипроліферативним ефектом володіють індометацин, диклофенак, ацеклофенак, піроксикам, лорноксикам, мелоксикам, німесулід, мало впливав на фіброз надають ацетилсаліцилова кислота, фенілбутазон, ібупрофен.

иммуотропное дію

НПЗЗ зменшують загальну імунологічну реактивність і пригнічують специфічні реакції на антигени, які супроводжують запалення.

Іммуотропна дія реалізується незалежними від простагландинів механізмами. НПЗЗ блокують зв'язування арахідонової кислоти з G-білками лейкоцитів, що порушує їх активацію і хемотаксис в зоні запалення, пригнічують активацію ядерного фактора-kB в T-лімфоцитах. Останній ефект перешкоджає транскрипції генів, що кодують синтез цитокінів (інтерлейкінів-1,

-6, -8, інтерферону- β , фактора некрозу пухлини- α), ревматоїдного фактора, комплементу і молекул клітинної адгезії.

Таблиця 4 .

Показання до застосування нестероїдних протизапальних засобів

Гострі ревматичні захворювання	Ревматизм, загострення остеоартрозу
Хронічні ревматичні захворювання	Ревматоїдний артрит, серонегативні спондилоартропатії, остеоартроз
Поразка суглобів при неревматичних захворюваннях	Подагра, псевдоподагра, артрит при хворобах легенів, серцево-судинної системи, нервових хворобах
Інші захворювання	Плеврит, перикардит, вузлувата еритема, поліпоз товстого кишечника (целекоксиб)
Профілактика	Тромбоз (ацетилсаліцилова кислота в малих дозах), рак товстого кишечника (?), Хвороба Альцгеймера (?)

При ревматизмі НПЗЗ чинять не тільки патогенетичне протизапальну дію, але і етіотропний противірусний ефект як індуктори інтерферону. Відомо, що в етіології ревматизму велику роль відіграє асоціація вірусу Коксакі А₁₃ і β -гемолітичного стрептокока групи А.

Індометацин вводять недоношеним дітям для прискорення закриття артеріальної протоки. Цей засіб пригнічує синтез простагландинів у гладких м'язах судин сильніше інших НПЗЗ. Таким чином, індометацин усуває гальмівний вплив простагландинів на виділення з адренергічних закінчень судиннозвужуючого медіатора - норадреналіну .

Аналгетична дія

Аналгетичний ефект НПЗП розглядають як наслідок усунення гіпералгезії у вогнищі запалення. Вони пригнічують синтез простагландинів і простагліну - факторів, що потенціюють болючу дію інтерлейкіну-1, фактора некрозу пухлини- α , гістаміну, серотоніну, брадикініну і нейрокінінов. НПЗЗ також обмежують ексудацію, що припиняє здавлення больових закінчень в замкнутих порожнинах (суглобах, м'язах, періодонта, мозкових оболонках). Таким чином, НПЗЗ зменшують надходження больових імпульсів із зони запалення в ЦНС.

Останнім часом вважають, що ліпофільні НПЗЗ чинять не тільки периферичний, а й **центрально** аналгетичну дію:

- зменшують активність ЦОГ-2 і утворення простагландину Е в структурах головного мозку, що беруть участь в проведенні і сприйнятті болю;
- стимулюють виділення ендорфінів і потенціюють гальмівний вплив антиноцицептивної системи на больові центри;
- блокують NMDA-рецептори;

- підвищують виділення серотоніну.

Як відомо, простагландини виконують функції медіаторів больових імпульсів. Їх вміст в головному мозку значно зростає при запаленні периферичних тканин. Ін'єкція простагландину E_2 в шлуночки мозку викликає гіпералгію. У спинному мозку простагландин E_2 підсилює потенціалзалежний ток іонів кальцію і полегшує виділення больового медіатора - субстанції Р. НПЗЗ значно послаблюють ці больові ефекти простагландинів.

За ступенем вираженості аналгетичної дії НПЗЗ можна розташувати в наступному порядку: кетопрофен, лорноксикам, піроксикам, мелоксикам, німесулід> кеторолак> диклофенак, ацеклофенак> напроксен, целекоксиб, еторикоксиб> індометацин> фенілбутазон> ібупрофен> парацетамол> ацетилсаліцилова кислота. Для парацетамолу можливий лише в разі центральний механізм аналгезії. Центральний компонент аналгетичної дії має особливе значення при лікуванні фіброміалгії і міофасціального больового синдрому.

Показання до застосування НПЗЗ і парацетамолу:

- післяопераційний біль (іноді призначають в комбінації з опіоїдним анальгетиком трамадолом);
- біль при ревматичних захворюваннях;
- больовий синдром при ударах кісток, суглобів, розтягнення і розрив зв'язок, тріщинах кісток і інших незначних травмах, включаючи спортивні;
- зубний і головний (включаючи мігрень) біль;
- невралгія, міозит застудної і травматичної природи;
- гострий больовий синдром при спазмах внутрішніх органів і менструаціях (вводять в комбінації зі спазмолітичними засобами).

Жарознижувальна дія

НПЗЗ нормалізують температуру тіла при лихоманці, але не знижують нормальну температуру (гіпотермію викликають седативні антипсихотичні засоби).

Лихоманка - одна із захисних реакцій на інфекцію, запалення, злоякісну пухлину. Вона виникає внаслідок підвищеного формування простагландину E_2 в преоптичній області гіпоталамуса в реакції, що каталізується ЦОГ-2. Активатори цього ферменту - інтерлейкіни-1, -6, фактор некрозу пухлини- α , інтерферони- α і - γ і інші пірогени, що надходять з запаленої тканини. В тепловому центрі гіпоталамуса простагландин E_2 викликає накопичення цАМФ, що порушує нормальне співвідношення іонів натрію і кальцію і супроводжується переважанням функцій центру теплопродукції над діяльністю центру тепловіддачі.

НПЗЗ як інгібітори ЦОГ-2 зменшують синтез простагландину E_2 і таким чином відновлюють рівновагу центрів теплопродукції і тепловіддачі, розширюють судини шкіри і підвищують потовиділення.

Жарознижуючі засоби (ібупрофен, напроксен, парацетамол) призначають при температурі тіла 38,5-39 ° С. Дітям, які страждають на серцево-судинними

захворюваннями і схильним до судом, застосування жарознижуючих засобів показано при температурі 37,5-38 ° С.

ПОБІЧНА ДІЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

Найбільш частим ускладненням протизапального лікування є **пошкодження шлунково-кишкового тракту**. НПЗЗ знижують апетит, викликають печію, нудоту, епігастральний біль, діарею, ерозії і виразки шлунка і дванадцятипалої кишки (ульцерогенна дія).

При ендоскопічному обстеженні хворих артритом, які отримують нестероїдні протизапальні засоби, виразкові ураження зустрічаються в 3-5 разів частіше, ніж у здорових людей. Ерозії і виразки приблизно у 20-40% пацієнтів розташовані в антральній частини шлунка. Виразки дванадцятипалої кишки зустрічаються в 1,5-2 рази рідше, ніж виразки шлунка, поєднане ураження шлунка та дванадцятипалої кишки становить 5% загального числа виразок, викликаних НПЗЗ. Неускладнені виразки швидко гояться після відміни препаратів. Чіткий зв'язок між суб'єктивними симптомами, ендоскопічно діагностованими виразками і інфекцією *Helicobacter pylori* відсутня.

Тривале безконтрольне застосування НПЗЗ є причиною 40-50% госпіталізацій з приводу шлункових кровотеч, перфорації виразки або непрохідності шлунково-кишкового тракту, 5-10% хворих гинуть від цих ускладнень. З прийомом НПЗЗ пов'язано 50% всіх гострих шлунково-кишкових кровотеч, з них 84% обумовлені прийомом безрецептурних препаратів. Ацетилсаліцилова кислота в добовій дозі 4-5 г викликає щоденну втрату 3-8 мл крові з фекаліями (в нормі - 0,6 мл).

Фактори ризику ерозивно-виразкових уражень при лікуванні НПЗЗ:

- вік пацієнтів старше 65 років ;
- виразкова хвороба в анамнезі;
- захворювання серцево-судинної системи;
- низька фізична активність;
- поліморфізм гена CYP2C9;
- куріння, прийом алкоголю, глюкокортикоїдів, блокаторів кальцієвих каналів, антикоагулянтів і антиагрегантів.

Ульцерогенний ефект НПЗЗ обумовлений двома незалежними механізмами: місцевим пошкодженням слизової оболонки шлунка і системним виснаженням цитопротективних простагландинів. НПЗЗ як слабкі кислоти присутні в кислому середовищі шлункового соку в вигляді ліпофільних нейтральних молекул. Вони повільно дифундують в епітелій шлунка і накопичуються в нейтральному середовищі цитоплазми. Сприяють дезорганізації шлункового сурфактанта, підсилюють вільнорадикальне окислення, порушують склад фосфоліпідів, гліколіпідів і глікопротеїнів епітеліальних клітин, роз'єднують окислювальне фосфорилування. Ацетилсаліцилова кислота додатково гальмує продукцію гастропротективного фактора - NO, індометацин стимулює карбоангідразний механізм секреції соляної кислоти.

Ще більшого значення в механізмі ульцерогенеза має інгібування ЦОГ-1 зі зменшенням синтезу простагландинів і простацикліну, які виконують гастропротективну функцію.

Зниження вмісту простагландинів у слизовій оболонці шлунка супроводжується:

- зростанням кислотності і перетравлюючої здібності шлункового соку;
- порушенням біоенергетики, дефіцитом цАМФ в епітеліальних клітинах;
- погіршенням кровообігу і мікроциркуляції;
- зниженням регенераторного потенціалу, пригніченням секреції бікарбонатів і нейтральних глікозаміногліканів шлункового слизу.

При дефіциті простагландинів підвищується проникність мембрани лізосом, виділяється гістамін, накопичується лейкотрієн B_4 , що викликає лейкоцитарну інфільтрацію виразкового дефекту.

Ульцерогенної впливом володіють піроксикам, індометацин, кетопрофен, напроксен, лорноксикам, фенілбутазон, ацетилсаліцилова кислота (аспірінова виразки шлунка), більш слабке шкідливу дію надають диклофенак, ібупрофен і ацеклофенак. Найбільш безпечні препарати - інгібітори ЦОГ-2 німесулід (гальмує також продукцію лейкотрієну B_4), мелоксикам, целекоксиб і еторикоксиб. Целекоксиб і еторикоксиб викликають виразкові ураження шлунка та дванадцятипалої кишки в 3-4 рази рідше, ніж диклофенак і ібупрофен, хоча і вони можуть пошкоджувати слизову оболонку. Припустимо одночасний прийом целекоксибу і в якості антиагреганта ацетилсаліцилової кислоти в малих дозах.

З метою профілактики та корекції ульцерогенного ефекту НПЗП застосовують інгібітори протонного насоса, препарати простагландинів (мізопростол) та інші гастропротектори. Випускають комбінований препарат артротек * (диклофенак + мізопростол). Мізопростол приймають кілька разів в день внаслідок швидкого метаболізму, у кожного 4-5-го пацієнта він викликає діарею.

НПЗЗ незалежно від пригнічення ЦОГ можуть викликати ентеропатію з ексудацією білка і діapedез еритроцитів. Розвиваються гіпоальбумінемія і залізодефіцитна анемія. У тонкому кишечнику з'являються ерозії, виразки, тонкі, множинні, концентричні виступи слизової оболонки, що звужують просвіт («діафрагми»). Патогенез ентеропатії обумовлений порушенням міжклітинних контактів ентероцитів і зростанням проникності кишечника з подальшим впровадженням бактерій в кишкову стінку, що викликає хронічне запалення. В ентероцитах НПЗЗ знижують синтез простагландину E_2 і простацикліну, інактивують ферменти мітохондрій, в ендотелії судин кишечника гальмують синтез NO з розладом мікроциркуляції. При застосуванні НПЗЗ в ректальних супозиторіях можливий розвиток проктиту, виразок прямої кишки, ускладнених кровотечею.

НПЗЗ не підвищують або незначно збільшують ризик артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності та інфаркту міокарда у хворих без клінічно

вираженої патології серцево-судинної системи, але при серцево-судинних захворюваннях дестабілізують стан.

НПЗЗ порушують ЦОГ-1, що каталізується, синтез судинорозширювальних і антиагрегантних чинників - простагландину E_2 і простагліну. Дефіцит цих простагландинів в нирках порушує нирковий кровообіг і фільтрацію. Це супроводжується активацією РАС, посиленням реабсорбції іонів натрію і води. При високому кардіоваскулярному ризику препаратами вибору вважають напроксен, целекоксиб і еторикоксиб. В даний час в медичній практиці заборонено застосування селективного інгібітору ЦОГ-2 - рофекоксиба, що створює високий ризик тромбозів, інфаркту міокарда та мозкового інсульту.

НПЗЗ послаблюють гіпотензивну дію β -адреноблокаторів, ІАПФ, сечогінних засобів, але не знижують гіпотензивний ефект блокаторів кальцієвих каналів.

Серйозне ускладнення лікування НПЗЗ - кровотечі, обумовлені антиагрегантною і протизгортаючу дія. НПЗЗ пригнічують продукцію тромбосану A_2 . При прийомі ацетилсаліцилової кислоти, фенілбутазона, індометацину можливі носові, легеневі, шлункові, кишкові, маткові кровотечі. Менш небезпечні в цьому плані похідні фенілалканових кислот, оксикамів, парацетамол і селективні інгібітори ЦОГ-2. Небезпека кровотеч вище у хворих на гемофілію, геморагічним діатезом, гіповітамінозом К.

Фенілбутазон і індометацин можуть викликати **гематологічні** порушення аутоімунної природи (лейкопенію до агранулоцитозу, апластичну анемію, тромбоцитопенію, панцитопенію). Агранулоцитоз розвивається як гостра реакція на початку лікування, апластична анемія виникає поволі, при тривалій терапії, частіше у жінок похилого віку. Ацетилсаліцилова кислота при дефекті глюкозо-6-фосфатдегідрогенази в еритроцитах створює небезпеку гемолізу.

При лікуванні НПЗЗ групи неселективних інгібіторів ЦОГ у 10-30% хворих виникає бронхоспазм (аспірініндуцоване респіраторне захворювання). Його частота зростає при атопічній бронхіальній астмі та алергічному тлі. Напади задухи поєднуються з поліпозним ріносинуситом. Пацієнти з аспірініндуцированим респіраторним захворюванням часто надходять в реанімаційне відділення з приводу астматичного статусу, зупинки дихання і шоку. Більш безпечні селективні інгібітори ЦОГ-2 мелоксикам, німесулід, целекоксиб і еторикоксиб.

Патогенез аспірініндуцированого респіраторного захворювання пов'язують з шунтуванням метаболізму арахідонової кислоти в бік більшого формування лейкотрієнів. НПЗЗ, пригнічуючи синтез простагландинів в циклооксигеназному каскаді арахідонової кислоти, сприяють переходу останньої на ліпооксигеназний шлях метаболізму. Як відомо, під впливом 5-ліпооксигенази арахідонової кислоти перетворюється в лейкотрієни Z_4 , D_4 і E_4 , що викликають бронхоспазм, надлишкове виділення бронхіальної слизу, набряк і клітинну інфільтрацію слизової оболонки бронхів. Для лікування аспірініндуцированого респіраторного захворювання проводять

десенсибілізацію ацетилсаліциловою кислотою в наростаючих дозах, призначають антагоністи рецепторів лейкотрієнів - зафірлукаст і монтелукаст. Інгібітори ЦОГ-2 не мають перехресної реактивності з ацетилсаліциловою кислотою по відношенню до бронхоспазму. У 8-10% лікування ацетилсаліциловою кислотою створює небезпеку некардіогенного набряку легенів.

НПЗЗ, пригнічуючи синтез простагландину E_2 і простацикліну, в тому числі їх продукцію за участю ЦОГ-2, можуть погіршувати нирковий кровообіг, фільтрацію, підвищувати секрецію вазопресину (АДГ) і альдостерону. Нормально функціонуючі нирки справляються з недоліком простагландинів. Як правило, нефротоксична дія НПЗЗ розвивається при цирозі печінки з асцитом, алкоголізмі, захворюваннях нирок, серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії, у людей похилого віку, а також при гіпонатріємії і гіповолемії, викликаних сечогінними засобами.

Найчастіше нефротоксичне ускладнення - затримка натрію і води з розвитком набряків і зростанням АТ. У важких випадках приєднується гостра ниркова недостатність. У 1-2 хворих з 10 000, які приймають нестероїдні протизапальні засоби, виникає інтерстиціальний **нефрит**. При тривалому лікуванні індометацином, ібупрофеном і комбінованими препаратами виникає небезпека хронічного ураження нирок, що отримав назву «аналгетична нефропатія». Для цієї патології характерні прогресуюче клінічний перебіг, двостороння **атрофія** нирок, некроз і кальцифікація ниркових сосочків, інфекції і пухлини сечовивідних шляхів. Фенілбутазон внаслідок урикозуричної дії може викликати кристалізацію сечової кислоти в ниркових каналцях.

Парацетамол, німесулід, ацетилсаліцилова кислота, фенілбутазон, індометацин, кеторолак, диклофенак можуть викликати гострий цитолітичний і холестатичний **гепатит**. Захворюваність на гепатит становить 1 випадок на 10 000 хворих, регулярно приймають нестероїдні протизапальні засоби. Механізми гепатотоксичності обумовлені **погіршенням** мікроциркуляції в печінці, зниженням активності ферментів мітохондрій, роз'єднанням окисного фосфорилування, розвитком оксидативного стресу. Її викликає НПЗЗ ентеропатія супроводжується надходженням в печінку бактеріальних токсинів і цитокінів. **Парацетамол** за участю цитохрому Р-450 перетворюється в вільні радикали, які ініціюють в печінці перекисне окислення ліпідів з розвитком централобулярних некрозів.

Встановлено зв'язок між прийомом ацетилсаліцилової кислоти дітьми з вірусними інфекціями (грипом, вітряною віспою) і виникненням у них синдрому Рейє - гострої енцефалопатії в поєднанні з жировою дистрофією печінки та інших внутрішніх органів. Це ускладнення вперше описав в 1963 році австралійський лікар Ральф Кеннет Рейє. Частіше страждають діти у віці від 4 до 16 років. Відомі поодинокі випадки захворювання у дорослих. Захворюваність синдромом Рейє в даний час складає 0,1 випадок на 100 000 дітей.

Синдром Рейє виникає через 3-7 діб після початку вірусної інфекції. Його прогресування може спонтанно зупинитися на будь-якій стадії з одужанням через 5-10 діб, однак без лікування в 30-70% випадків ускладнення закінчується летальним результатом. У патогенезі основне значення має пошкодження мітохондрій печінки під впливом ацетилсаліцилової кислоти і вірусних антигенів. Виникає дефіцит карнітину з порушенням β -окислення довго- і середнеланцюгових жирних кислот, погіршується утилізація аміаку в складі сечовини. Жирні кислоти і аміак надають токсичну дію, особливо страждає головний мозок. Ацетилсаліцилову кислоту не призначають як жарознижувачий засіб дітям при гострих вірусних інфекціях.

Психічні і неврологічні розлади розвиваються в 1% випадків, частіше при лікуванні ацетилсаліциловою кислотою, індометацином та кеторолаком. Для «саліцилізму» характерні запаморочення, шум у вухах, зниження слуху і зору, головний біль, задишка, психоз, судоми, судинний колапс, дегідратація, дихальний алкалоз в поєднанні з метаболічним ацидозом. Запаморочення і глухота обумовлені зростанням тиску в лабіринті, пошкодженням клітин равликів і спазмом мікросудин внутрішнього вуха.

Індометацин може викликати головний біль, запаморочення, сонливість, сплутаність свідомості і думок, депресію і судоми. Кеторолак у частини хворих викликає головний біль, запаморочення, нервозність, інсомнію, ейфорію або депресію, парестезія, міалгію. Ібупрофен у великих дозах іноді викликає токсичну амбліопію (погіршення зору).

Нарешті, НПЗЗ уповільнюють загоєння переломів, провокують у чутливих пацієнтів фотодерматоз і алергічні реакції у вигляді різних висипів, набряку Квінке, токсичного епідермального некролізу (синдрому Лайєлла), дифузійної інтерстиціальної пневмонії. Неселективні інгібітори ЦОГ порушують утворення хрящового матриксу.

НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори ЦОГ-2, протипоказані при виразковій хворобі, бронхіальній астмі, схильності до кровотечі, ниркової недостатності, захворюваннях печінки, алергії, після аортокоронарного шунтування. При прийомі під час вагітності вони створюють небезпеку раннього закриття артеріальної протоки, хромосомних аберацій і кровотечі у плода. На період лікування слід припинити грудне вигодовування.

Крім того, індометацин не застосовують за епілепсії, паркінсонізмі, психічних розладах; індометацин і фенілбутазон - при порушенні кровотворення, серцевої недостатності; ібупрофен - при патології зорового нерва.

Завдання для самоконтролю. Виберіть правильні відповіді.

1. Який анальгетик не володіє протизапальною дією:

- A. Аспірин
- B. Парацетамол
- C. Німесулід
- D. Анальгін

- Е. Вольтарен
2. *Вкажіть фармакологічні ефекти ненаркотичних аналгетиків:*
- А. Аналгезуючий
 - В. Психостимулюючий
 - С. Жарознижувальний
 - Д. Протисудомний
 - Е. Протизапальний
3. *Вкажіть комбіновані препарати ненаркотичних аналгетиків:*
- А. Індометацин
 - В. Спазмалгон
 - С. Німесулід
 - Д. Мелоксикам
 - Е. Баралгін
4. *Шляхи ослаблення ульцерогенності НПЗЗ:*
- А. Приймати з обволікаючими препаратами
 - В. Використовувати селективні інгібітори ЦОГ-2
 - С. Комбінувати з β -адреноблокаторами
 - Д. Комбінувати з глюкокортикоїдами
 - Е. Приймати натщесерце
5. *Які болі переважно усувають ненаркотичні аналгетики?*
- А. Травматичні
 - В. Запальні
 - С. Зубні
 - Д. Суглобові
 - Е. При злоякісних новоутвореннях
6. *Вкажіть анальгетик для нейролептаналгезії:*
- А. Морфін
 - В. Промедол
 - С. Фентаніл
 - Д. Омнопон
 - Е. Пентазоцин
7. *Вкажіть ефекти морфіну:*
- А. Стимуляція ЦНС
 - В. Пригнічення ЦНС
 - С. Ейфорія
 - Д. Абстиненція
 - Е. Збільшення легеневої вентиляції
8. *Вкажіть основну причину смерті при отруєнні морфіном:*
- А. Гостра ниркова недостатність
 - В. Гостра печінкова недостатність
 - С. Пригнічення дихального центру
 - Д. Пригнічення судиннорухового центру
 - Е. Зупинка серця
9. *Відмітити фармакологічні властивості промедолу:*

- A. Сильне знеболювальне
- B. Слабке знеболювальне
- C. Спазмолітичне
- D. Протизапальне
- E. Протикашльове

10. *Відмітити антагоніст наркотичних анальгетиків:*

- A. Омнопон
- B. Налоксон
- C. Морфін
- D. Пентазоцин
- E. Фенобарбітал

Список літератури:

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.
3. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.
4. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література

1. Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с
2. Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев'яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.
3. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.
4. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.
5. Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) / Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.

6. Довідник еквівалентності лікарських засобів - Rx index® / авт.-уклад. І. А. Зупанець [та ін.] ; за ред.: проф. І. А. Зупанця, акад. НАН України, проф. В. П. Черниха. – 3-тє вид., доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2019. – 832 с.
7. **Фармакологія** : посібник-довідник для підготовки до ЛПІ "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 271 с. : іл., кольор. іл. - Бібліогр.: с. 270.
8. Katzung and Trevor's Pharmacology : examination & board review / В. G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A. J. Trevor. - 12th ed., International Edition. - New York ; Chicago ; San Francisco : McGraw Hill Education, 2019. - 585 p.
9. USMLE: Step 1: lecture notes 2020: Pharmacology / ed. S. R. Harris. - New York : Kaplan Medical, Inc., 2020. - 335 p.
10. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. - 8-е вид. - Київ : Медицина, 2018. - 552 с. - Бібліогр.: с. 551.
11. **Фармакологія**= Pharmacology. Guide to essential drugs : посібник по основних препаратах / І. І. Заморський, Т. С. Щудрова, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 141 с.

15. Електронні інформаційні ресурси

1. <http://moz.gov.ua>
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: <https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini>
3. АТС-класифікація – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/atc/>
4. Онлайн-платформа з протоколами на засадах доказової медицини – Режим доступу: <http://guidelines.moz.gov.ua/>
5. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 No 1269 – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf
6. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>
7. Державний Експертний Центр МОЗ України <http://https://www.dec.gov.ua/>
8. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" <http://sphu.org/>
9. Національна наукова медична бібліотека України <http://library.gov.ua/>
10. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського <http://www.nbuv.gov.ua/>
11. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснован на інструкціях FDA, на англ.) URL: <http://www.drugs.com>
12. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: <http://www.medscape.org>

