

# **Средства для наркоза**

Средства для общей анестезии (общие анестетики). Наркоз.  
Пути введения наркозных средств.

### **Средства для ингаляционного наркоза.**

#### **1. Летучие жидкости.**

1. Эфиры: диэтиловый эфир.
2. Галогенизированные углеводороды: галотан (наркотан, фторотан)\*, изофлуран (аерран, форан), севофлуран (севоран).

#### **2. Газовые анестетики: динитрогена оксид\* (азота закись), ксенон.**

### **Средства для неингаляционного наркоза.**

3. Препараты короткого действия (3-5 мин): Пропофол (диприван), пропанидид (сомбревин), ремифентанил (ултива).
4. Препараты средней продолжительности действия (20-30 мин): тиопентал натрия\*, фентанил(дюрогезик)- 20-60 мин, кетамин (калипсол, кеталар), мидазолам (дормикум).
5. Препараты длительного действия (0,5-2 ч): натрия оксибутират (натрия оксибат).

**Наркоз** (от лат. *narcosis* — оцепенение, оглушение) — обратимое угнетение функций ЦНС, сопровождающееся потерей сознания, утратой чувствительности, в том числе болевой, угнетением соматических и вегетативных рефлексов, снижением мышечного тонуса. Наркоз используется при проведении хирургических операций.

# Для наркоза важны следующие основные характеристики

- быстрота наступления наркоза
- достаточная глубина наркоза
- хорошая управляемость глубиной наркоза,
- быстрый и без последствий выход из наркоза.
- должны иметь достаточную широту наркотического действия (наркотическую широту)
- не должны вызывать раздражения тканей в месте введения,
- должны обладать минимальными побочными эффектами.
- не должны быть взрывоопасными.

# СРЕДСТВА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

## Механизм

- понижают спонтанную и вызванную активность нейронов различных областей головного мозга.
- вызывают конформационным изменениям ионных каналов и нарушают трансмембранный транспорт ионов.
- повышают проницаемость калиевых и уменьшают проницаемость быстрых натриевых каналов, что вызывает гиперполяризацию и нарушает процесс деполяризации мембран нейронов.

В результате нарушается межнейронная передача возбуждения и развиваются

**Чувствительность различных отделов мозга к средствам для наркоза варьирует.**

Вначале угнетаются синапсы ретикулярной формации и коры головного мозга, в последнюю очередь дыхательный и сосудодвигательный центры.

**Это объясняет наличие определенных стадий в действии средств для наркоза.**

**Так, в действии этилового эфира выделяют 4 стадии:**

**I- стадия анальгезии**

**II- стадия возбуждения.**

**III- стадия хирургического наркоза.**

В этой стадии выделяют 4 уровня: 1-й уровень (Ш1) - поверхностный наркоз; 2-й уровень (Ш2) — легкий наркоз; 3-й уровень (Ш3) — глубокий наркоз; 4-й уровень (Ш4) - сверхглубокий наркоз.

**IV - стадия восстановления. Наступает при прекращении введения препарата.**

- Такая последовательность стадий наркоза в полном объеме характерна для диэтилового эфира.
- При применении других ингаляционных средств для наркоза **стадия возбуждения выражена в меньшей степени,** выраженность стадии анальгезии также может быть различной.

## **Диэтиловый эфир**

- обладает высокой активностью и большой наркотической широтой.
- вызывает выраженную анальгезию и миорелаксацию,
- наркоз развивается медленно;
- выражена длительная стадия возбуждения,
- медленный выход из наркоза (примерно в течение 30 мин).

## **Большое число НР:**

- раздражает дыхательные пути,
- возможны рефлекторное угнетение дыхания и частоты сердечных сокращений, рвота.
- пары эфира легко воспламеняются и образуют с воздухом взрывоопасные смеси.

В настоящее время эфир для наркоза применяется крайне редко.

# Галотан

- летучая жидкость, со специфическим запахом.
- при смешивании с воздухом не горит и не взрывается.
- обладает высокой наркотической активностью
- наркоз наступает быстро (через 3-5 мин), без выраженной стадии возбуждения, легко управляем.
- После прекращения ингаляции пациенты начинают приходить в сознание через 3—5 мин.

# Галотан

- обладает достаточной наркотической широтой
- Анальгезия и миорелаксация при применении галотана меньше, чем при эфирном наркозе, поэтому его комбинируют с закисью азота и курареподобными средствами.

Используется для наркоза при оперативных вмешательствах, в том числе при полостных операциях.

# Галотан

## ПД

- снижает сократимость миокарда,
- брадикардию (результат стимуляции центра блуждающего нерва).
- АД снижается
- сенситизирует миокард к катехоламинам
- потенцирует гипотензивное действие ганглиоблокаторов,  $\beta$ -адреноблокаторов, диазоксида и диуретиков.
- Гепато- и нефротоксическое действие.

**Энфлуран** сходен по свойствам с галотаном, но менее активен.

- наркоз наступает быстрее и характеризуется более выраженной миоарелаксацией.
- в меньшей степени сенситизирует миокард к адреналину и норадреналину
- снижен риск гепатотоксического и нефротоксического эффектов.

**Изофлуран** - изомером энфлурана

- не провоцирует развитие аритмий,
- не обладает гепатотоксическими и нефротоксическими свойствами.

# **Севофлуран** - наиболее новым препаратом

.

- практически не оказывает отрицательного действия на функцию внутренних органов,
- мало влияет на сердечно-сосудистую систему и дыхание.

**Закись азота ( $N_2O$ )** -бесцветный газ без запаха.

обладает низкой наркотической активностью и может вызывать стадию хирургического наркоза только в гипербарических условиях.

# СРЕДСТВА ДЛЯ НЕИНГАЛЯЦИОННОГО НАРКОЗА

Как правило, эти лекарственные средства вводятся внутривенно, реже — ректально.

- имеют латентный период короче, чем ингаляционные общие анестетики.
- для использования неингаляционных средств не нужна сложная аппаратура,
- внутривенный наркоз протекает практически без стадии возбуждения.
- высокая липофильность позволяет препаратам этой группы легко проникать в мозг.
- низкая управляемость глубиной наркоза

## **Пропанидид**

После в/в введения наркоз наступает через 20—40 с без стадии возбуждения и продолжается 3—4 мин

(препарат «ультракороткого» действия -быстро гидролизуется холинэстеразой плазмы крови).

**Используют** для вводного наркоза (введение в состояние наркоза без стадии возбуждения), а также для кратковременного наркоза при биопсии, вправлении вывихов, удалении зубов.

Удобен для амбулаторной практики.

**ПД** тахикардия и снижение артериального давления, в начале наркоза у некоторых больных возникают мышечные подергивания. Оказывает раздражающее действие, вследствие чего возникают болевые ощущения по ходу вены. Возможны аллергические реакции.

# Пропофол

В/в в виде эмульсии.

- Вызывает быстрое развитие наркоза (через 30—40 с) с минимальной стадией возбуждения.
- Продолжительность наркоза после однократного введения 3-10 мин.
- Пробуждение быстрое (сознание восстанавливается через 4 мин).
- Препарат вводят дробно или капельно для введения в наркоз или поддержания наркоза в комбинации со средствами для ингаляционного наркоза.

# Пропофол

нет анальгетических свойств, поэтому его часто комбинируют с наркотическими анальгетиками. Препарат также применяют как седативное средство (в дозах, в 2-5 раз меньших, чем наркотические) при кратковременных хирургических манипуляциях, искусственной вентиляции легких.

**ПД** - брадикардию, снижает артериальное давление, отрицательное инотропное действие.

не нарушает функции печени и почек.

возможна болезненность по ходу вены, реже флебиты или тромбозы.

Возможны аллергические реакции.

# Этомидат

Используется для вводного или сбалансированного наркоза.

- ультракоротке действия (продолжительность 3-5 мин),
- не обладает анальгетической активностью
- введении вызывает потерю сознания в течение 5 мин,
- в послеоперационном периоде часто - рвота
- - угнетает стероидогенез в коре надпочечников - снижению уровня гидрокортизона и альдостерона в плазме крови даже после однократного введения препарата.

Длительное - может привести к недостаточности коры надпочечников (гипотензии, нарушению электролитного баланса, олигурии).

## **Кетамин**

- вызывает «диссоциативную анестезию» (т.к. угнетает одни структуры мозга и не влияет на другие).
- выраженная анальгезия,
- легкий снотворный эффект,
- амнезия (потеря памяти) с сохранением самостоятельного дыхания, мышечного тонуса, гортанного, глоточного и кашлевого рефлексов; сознание утрачивается лишь частично.

**Стадию хирургического наркоза кетамин не вызывает.**

**Применяют** для вводного наркоза и самостоятельно для обезболивания при кратковременных болезненных процедурах (в частности, при обработке ожоговой поверхности).

**В/В** -действие развивается в течение 30—60 с после внутривенного введения,

длительность действия составляет 5—10 мин.

**В/М** - действие наступает через 2—6 мин и продолжается 15—30 мин.

**только кетамин увеличивает ЧСС, сердечный выброс и повышает АД.**

Вызывает послеоперационных психозов ограничивает широкое применение препарата.

**Тиопентал-натрий** — производное барбитуровой кислоты.

Механизм действия обусловлен взаимодействием тиопентал-натрия с комплексом ГАМК<sub>A</sub>-рецептор - хлорный канал и усилением действия эндогенной ГАМК, *основного* тормозного медиатора в ЦНС.

- Высокой наркотической активностью
- Быстрым развитием наркотического действия.
- Вызывает наркоз без стадии возбуждения.

**Длительность наркоза** после однократного введения составляет 15-25 мин.

После выхода из наркоза развивается **продолжительный посленаркозный сон** - накапливается в жировой ткани, при этом его концентрация в тканях мозга снижается последующее медленное выделение вещества из жировой ткани в кровь определяет способность тиопентала вызывать **посленаркозный сон**

**Тиопентал-натрий** применяют для наркоза при кратковременных хирургических вмешательствах, для купирования психомоторного возбуждения и судорожных припадков.

Часто - для вводного наркоза (введение в состояние наркоза без стадии возбуждения).

## **Натрия оксибутират**

В малых дозах - седативное и мышечнорасслабляющее действие

В больших — вызывает сон и наркоз.

Наркотическая активность натрия ниже, чем у тиопентал-натрия наркотическое действие развивается медленно хирургическая стадия наркоза наступает через 30—40 мин после в/в.

не вызывает стадию возбуждения.

Длительность наркотического эффекта - 2-4 ч.

характерна выраженная миорелаксация. Натрия оксибутират повышает устойчивость организма к гипоксии.

Применяют **внутривенно, ректально и внутрь** для вводного и базисного наркоза, а также для купирования психического возбуждения, профилактики и лечения гипоксического отека мозга и эклампсии.

# **Средства, устраняющие боль**

- **Общие анестетики**  
(Средства для наркоза)
- **Местные анестетики**
- **Анальгетики**

## **Неопиоидные препараты с анальгетической активностью**

**Клонидин (Клофелин)** —  $\alpha_2$ -адреномиметик, используемый как антигипертензивное средство. Обладает выраженным анальгетическим действием.

**Амитриптилин и имипрамин (Имизин)** - трициклические антидепрессанты.

**Карбамазепин (Тегретол, Финлепсин) и фенитоин (Дифенин)** - блокатор натриевых каналов, применяемые как противоэпилептические средства. Как анальгетики **эффективны при невралгии тройничного нерва**, сопровождающейся приступами сильных болей.

**Баклофен** — агонист ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов, применяется при болезненных мышечных спазмах, спастичности.

**Кетамин (Кеталар)** - производное фенциклидина, является неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов, обладает выраженным анальгетическим действием, применяется для общего обезболивания.

**Азота закись** применяется ингаляционно обладает выраженными

**Первые ННА - САЛИЦИЛАТЫ** – лат. *Salix alba* - ива белая:

**Гиппократ** (460-377 до н.э. - **2400 лет назад**) применял кору белой ивы при лихорадке и болях при родах.

Авл Корнелий Цельс (1 век н.э.) – описал 4 классических признака воспаления и использовал экстракт коры ивы для уменьшения этих симптомов.

1827 г. - из коры ивы выделен гликозид **салицин**

1838 г. - **экстракция салициловой кислоты** из коры ивы

1860 г. - **синтез салициловой кислоты** и ее применение при ревматизме (С.П.Боткин)

**1869 г. – синтез ацетилсалициловой кислоты** (химик «Bayer» Феликс Хофман) – для отца-ревматика, плохо переносящего горький вкус экстракта коры ивы.

1899 г. – главный фармаколог «Bayer» Герман Дресер предложил название «Аспирин»: греч. *a-*отрицание, лат. *spirea*-таволга, указывая на синтетическое происхождение препарата.

# НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) - большая группа соединений, обладающих **противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим** свойствами.

Эти свойства НПВС связаны с их способностью **нарушать образование простагландинов  $E_2$  и  $I_2$** , которые являясь медиаторами воспаления, вызывают следующие эффекты:

- **расширяют артериолы,**
- усиливают действие других медиаторов воспаления гистамина и брадикинина на проницаемость сосудов, это приводит к экстравазации плазмы, инфильтрации и отеку тканей;
- **повышают чувствительность болевых рецепторов (ноцицепторов) к бради-кинину, гистамину и некоторым другим веществам, которые являются медиаторами боли;**
- **простагландин  $E_2$  оказывает стимулирующее действие на центр терморегуляции в гипоталамусе и повышает температуру тела.**

**ПГ имеют разностороннюю биологическую активность:**

**а) являются медиаторами воспалительной реакции:** вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию, миграцию лейкоцитов и другие эффекты (в основном ПГ- $E_2$  и ПГ- $I_2$ );

**б) сенсibiliзируют рецепторы к медиаторам боли** (гистамину, брадикинину) и механическим воздействиям, понижая порог болевой чувствительности;

**в) повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию эндогенных пирогенов**

(интерлейкина-1 и других), образующихся в организме под влиянием микробов, вирусов, токсинов (главным образом – ПГ- $F$  )

**Избыточные количества простагландинов  $E_2$  и  $I_2$  вызывают в очаге воспаления:**

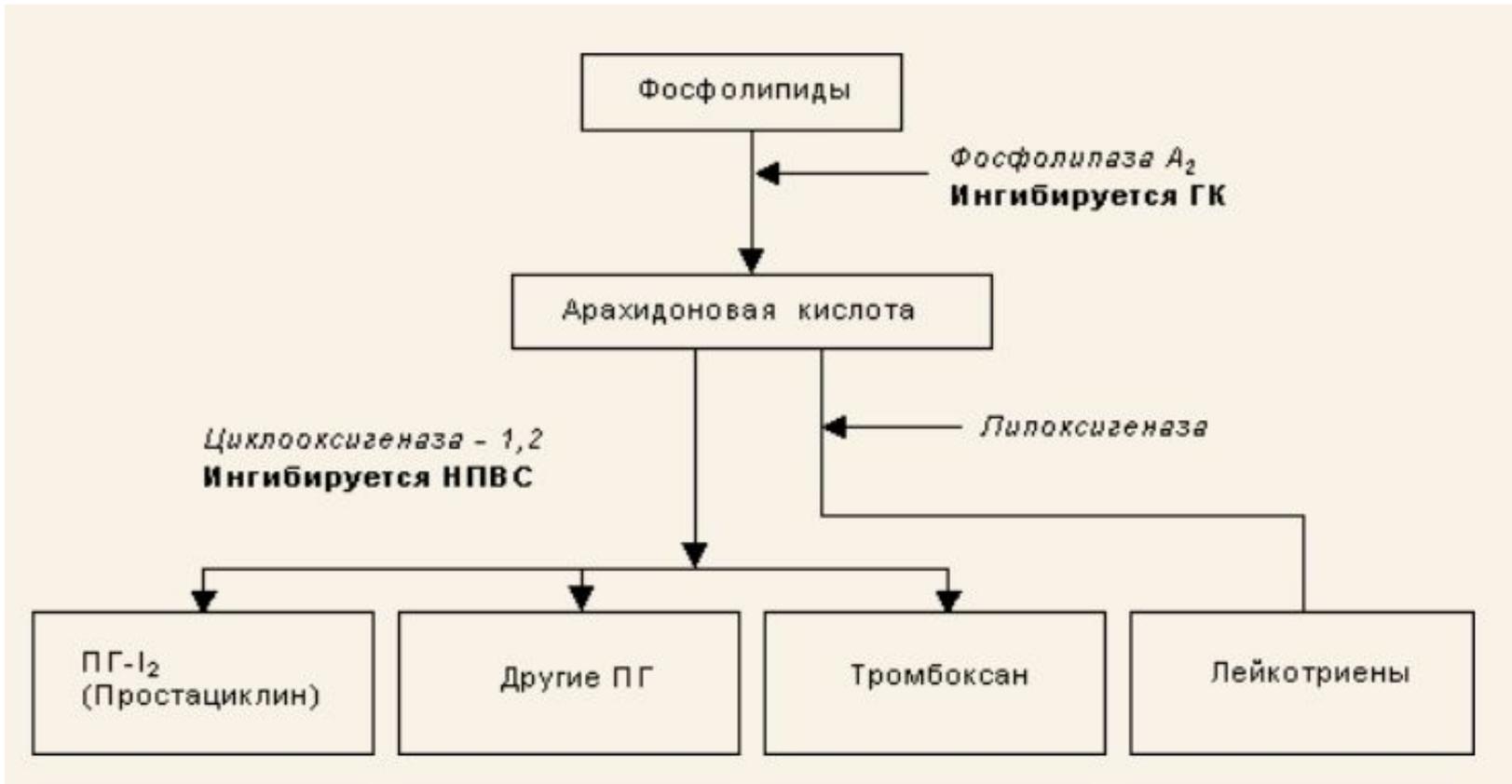
- расширение сосудов,
- увеличение проницаемости сосудистой стенки,
- сенсibiliзируют ноцицепторы к брадикинину и гистамину.

Перечисленные факторы приводят к развитию основных признаков воспаления.

С целью уменьшения выраженности воспалительной реакции применяют противовоспалительные средства

Под воздействием факторов, вызывающих воспаление, выделяются биологически активные вещества, **стимулирующие фосфолипазу  $A_2$**  – фермент, расщепляющий фосфолипиды с образованием арахидоновой кислоты.

Из арахидоновой кислоты под влиянием циклооксигеназы синтезируются простагландины, а под влиянием 5-липоксигеназы – лейкотриены.



**Известны 2 изоформы циклооксигеназы (ЦОГ) – ЦОГ-1 и ЦОГ-2.**

**ЦОГ-1 является постоянной ЦОГ, а активность ЦОГ-2 значительно повышается только при воспалении.**

**Под воздействием ЦОГ-1 в организме постоянно синтезируются ПГ, которые регулируют функции многих органов и тканей (секрецию защитной слизи в желудке, агрегацию тромбоцитов, тонус сосудов, кровообращение в почках, тонус и сократительную активность миометрия и т.д.).**

**В норме активность ЦОГ-2 невелика, однако в условиях воспаления происходит индукция синтеза этого фермента.**

# НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Простагландины  $E_2$  и  $I_2$  образуются из арахидоновой кислоты:

- сначала из арахидоновой кислоты под действием циклооксигеназы (ЦОГ), синтезируются циклические эндопероксиды
- из нестабильных циклических эндопероксидов далее образуются простагландины  $E_2$ ,  $I_2$ , другие простагландины и тромбоксан.

**НПВС ингибируют ЦОГ и нарушают образование простагландинов  $E_2$  и  $I_2$ , что и определяет их основные фармакологические эффекты: противовоспалительный, анальгезирующий и жаропонижающий.**

# Классификация НПВС по селективности в отношении различных форм циклооксигеназы

<i>Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1</i>	<u>Аспирин</u> <u>Индометацин</u> <u>Кетопрофен</u> <u>Пироксикам</u> <u>Сулиндак</u>
<i>Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1</i>	<u>Диклофенак</u> <u>Ибупрофен</u> <u>Напроксен</u> и др.
<i>Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2</i>	<u>Лорноксикам</u>
<i>Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2</i>	<u>Этодолак</u> <u>Мелоксикам</u> Нимесулид <u>Набуметон</u>
<i>Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2</i>	<u>Целекоксиб</u> Рофекоксиб

## **Нестероидные противовоспалительные средства**

1) Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2:

*а) необратимые ингибиторы ЦОГ*

ацетилсалициловая кислота (Аспирин);

*б) обратимые ингибиторы ЦОГ*

ибупрофен (Бруфен), диклофенак-натрий (Ортофен, Вольтарен), индометацин (Метиндол), пироксикам (Фельден);

2) Селективные обратимые ингибиторы ЦОГ-2

мелоксикам (Мовалис), нимесулид (Нимулид),

целекоксиб (Целебрекс), рофекоксиб (Виокс);

## Основные эффекты

*Противовоспалительный эффект*

НПВС подавляют преимущественно фазу экссудации.

**Наиболее мощные препараты –**

**индометацин, диклофенак**, – действуют также на фазу пролиферации (уменьшая синтез коллагена и связанное с этим склерозирование тканей), но слабее, чем на экссудативную фазу. На фазу альтерации НПВС практически не влияют.

*По противовоспалительной активности все НПВС уступают глюкокортикоидам, которые, ингибируя фермент фосфолипазу  $A_2$ , тормозят метаболизм фосфолипидов и нарушают образование как простагландинов, так и лейкотриенов, также являющихся важнейшими медиаторами воспаления.*

## Основные эффекты

### *Анальгезирующий эффект*

В большей степени проявляется при болях слабой и средней интенсивности, которые локализуются в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, а также при головной или зубной боли.

При сильных висцеральных болях большинство НПВС менее эффективны и уступают по силе анальгезирующего действия препаратам группы морфина (наркотическим анальгетикам).

Преимуществом НПВС перед наркотическими анальгетиками является то, что они ***не угнетают дыхательный центр, не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость***, а при коликах имеет значение еще и то, что они ***не обладают спазмогенным действием***.

## Основные эффекты

### ***Жаропонижающий эффект***

НПВС действуют только при лихорадке. На нормальную температуру тела не влияют, чем отличаются от "гипотермических" средств (хлорпромазин и другие).

### ***Антиагрегационный эффект***

В результате ингибирования ЦОГ-1 в тромбоцитах подавляется синтез эндогенного проагреганта тромбоксана. Наиболее сильной и длительной антиагрегационной активностью обладает [аспирин](#), который необратимо подавляет способность тромбоцита к агрегации на всю продолжительность его жизни (7 дней). Антиагрегационный эффект других НПВС слабее и является обратимым. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 не влияют на агрегацию тромбоцитов.

### ***Иммуносупрессивный эффект***

Выражен умеренно, проявляется при длительном применении и имеет "вторичный" характер: снижая проницаемость капилляров, НПВС затрудняют контакт иммунокомпетентных клеток с антигеном и контакт антител с субстратом.

# **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

## **1. Ревматические заболевания**

Ревматизм (ревматическая лихорадка), ревматоидный артрит, подагрический и псориатический артриты, анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева), синдром Рейтера.

- *симптоматический эффект*, не влияя на течение заболевания.

## **2. Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата**

Остеоартроз, миозит, тендовагинит, травма (бытовая, спортивная). Нередко при этих состояниях эффективно применение местных лекарственных форм НПВС (мази, кремы, гели).

## **3. Неврологические заболевания.** Невралгия, радикулит, ишиас, люмбаго.

# ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

**5. Болевой синдром** различной этиологии, в том числе, головная и зубная боль, послеоперационные боли.

**6. Лихорадка** (как правило, при температуре тела выше  $38,5^{\circ}\text{C}$ ).

**7. Профилактика артериальных тромбозов.**

**8. Дисменорея.**

НПВС применяют при первичной дисменорее для купирования болевого синдрома, связанного с повышением тонуса матки вследствие гиперпродукции ПГ- $F_{2a}$ . Помимо анальгезирующего действия НПВС уменьшают объем кровопотери.

# **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ**

## **Желудочно-кишечный тракт**

Высокий риск развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.

У 30-40% больных, получающих НПВС, отмечаются диспептические расстройства, у 10-20% – эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, у 2-5% – кровотечения и перфорации.

**В настоящее время выделен специфический синдром – *НПВС-гастродуоденопатия.***

# НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

## Желудочно-кишечный тракт-НПВС-гастродуоденопатия.

Он лишь отчасти связан с локальным повреждающим влиянием НПВС (большинство из них – органические кислоты) на слизистую и в основном обусловлен ингибированием изофермента ЦОГ-1 в результате системного действия препаратов.

Поэтому гастротоксичность может иметь место при любом пути введения НПВС.

*Поражение слизистой желудка протекает в 3 стадии:*

- 1) торможение синтеза простагландинов в слизистой;
- 2) уменьшение опосредованной простагландинами выработки защитной слизи и бикарбонатов;
- 3) появление эрозий и язв, которые могут осложняться кровотечением или перфорацией.

## Почки

Нефротоксичность является второй по значимости группой нежелательных реакций НПВС. Два основных механизма отрицательного влияния НПВС на почки.

I. Путем блокады синтеза ПГ-Е<sub>2</sub> и простаглицлина в почках НПВС вызывают **сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока**. - ишемических изменений в почках, снижению клубочковой фильтрации и объема диуреза.

Наиболее выраженным влиянием на почечный кровоток обладают индометацин и фенилбутазон.

II. НПВС могут оказывать прямое воздействие на паренхиму почек, вызывая **интерстициальный нефрит** (так называемая "сидячая нефропатия")

## Гематотоксичность

Наиболее характерна для **пиразолидинов** и **пиразолонов**. Самые грозные осложнения при их применении – ***апластическая анемия и агранулоцитоз***.

## Коагулопатия

НПВС тормозят агрегацию тромбоцитов и оказывают умеренный антикоагулянтный эффект за счет торможения образования протромбина в печени. В результате могут развиваться кровотечения, чаще из желудочно-кишечного тракта.

## Гепатотоксичность

Могут отмечаться изменения активности трансаминаз и других ферментов. В тяжелых случаях – желтуха, гепатит.

## Реакции гиперчувствительности (аллергия)

Сыпи, отек Квинке, анафилактический шок, синдромы Лайелла и Стивенса-Джонсона, аллергический интерстициальный нефрит.

## Бронхоспазм

Как правило, развивается у больных бронхиальной астмой и, **чаще, при приеме аспирина**. Его причинами могут быть аллергические механизмы, а также **торможение синтеза ПГ-Е<sub>2</sub>**, который является **эндогенным бронходилататором**.

## Пролонгация беременности и замедление родов

Данный эффект связан с тем, что простагландины (ПГ-Е<sub>2</sub> и ПГ-Ф<sub>2a</sub>) стимулируют миометрий.

# **АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА**

**(Аспирин, Аспро, Колфарит)**

**Ацетилсалициловая кислота является старейшим НПВС.**

При проведении клинических испытаний она, как правило, служит стандартом, с эффективностью и переносимостью которого сравнивают другие НПВС.

Аспирин – это торговое название ацетилсалициловой кислоты, предложенное фирмой "Байер" (Германия). С течением времени оно стало настолько отождествляться с данным препаратом, что сейчас в большинстве стран мира используется как генерическое.

**Фармакодинамика аспирина зависит от суточной дозы:**

малые дозы – 30-325 мг – вызывают торможение агрегации тромбоцитов;

средние дозы – 1,5-2 г – оказывают анальгезирующее и жаропонижающее действие;

большие дозы – 4-6 г – обладают противовоспалительным эффектом.

В дозе более 4 г аспирин усиливает экскрецию мочевой кислоты (урикозурическое действие), при назначении в меньших дозах ее выведение задерживается.

# АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

## Нежелательные реакции

**Гастротоксичность.** Даже при использовании в низких дозах – 75-300 мг/сут (в качестве антиагреганта) – аспирин может вызывать повреждение слизистой желудка и вести к развитию эрозий и/или язв, которые довольно часто осложняются кровотечениями. Риск кровотечений является дозозависимым: при назначении в дозе 75 мг/сут он на 40% ниже, чем в дозе 300 мг, и на 30% ниже, чем в дозе 150 мг ([9](#)). Даже незначительно, но постоянно кровоточащие эрозии и язвы могут вести к систематической потере крови с калом (2-5 мл/сут) и развитию железодефицитной анемии. Несколько меньшую гастротоксичность имеют лекарственные формы с кишечнорастворимым покрытием. У некоторых больных, принимающих аспирин, возможно развитие адаптации к его гастротоксическому действию. В ее основе лежит местное усиление митотической активности, уменьшение нейтрофильной инфильтрации и улучшение кровотока ([9](#)).

# АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

## Нежелательные реакции

**Повышенная кровоточивость** вследствие нарушения агрегации тромбоцитов и торможения синтеза протромбина в печени (последнее – при дозе аспирина более 5 г/сут), поэтому применение аспирина в сочетании с антикоагулянтами опасно.

**Реакции гиперчувствительности:** кожные сыпи, бронхоспазм.

Выделяется особая нозологическая форма – синдром Фернан-Видаля ("аспириновая триада"): сочетание полипоза носа и/или придаточных пазух,

бронхиальной астмы и полной непереносимости аспирина. **Поэтому аспирин и другие НПВС рекомендуется с большой осторожностью применять у больных бронхиальной астмой.**

**Синдром Рея** – развивается при назначении аспирина детям с вирусными инфекциями (грипп, ветряная оспа).

Проявляется тяжелой энцефалопатией, отеком мозга и поражением печени, которое протекает без желтухи, но с высоким уровнем холестерина и печеночных ферментов.

**Дает очень высокую летальность (до 80%).** Поэтому не следует применять аспирин при острых респираторных вирусных инфекциях у

**В основном только как болеутоляющие средства используют метамизол-натрий и кеторолак.**

**Метамизол-натрий (Анальгин)** применяется при болях, связанных с воспалительными процессами: миалгиях, невралгиях, артралгиях, при головной боли, болях, вызванных менструациями, вводят внутрь и парентерально.

Входит в состав комбинированного препарата **Баралгин (Спазмалгин)**, который кроме метамизола содержит вещества спазмолитического действия.

Препарат применяется при болях, связанных со спазмом гладких мышц (почечная, печеночная, кишечная колика), вводят внутривенно или внутримышечно.

**При систематическом применении метамизол может вызвать лейкопению, возможен агранулоцитоз, в связи с чем его применение ограничено, препарат не рекомендуется принимать длительно.**

**В основном только как болеутоляющие средства используют метамизол-натрий и кеторолак.**

**Кеторолак (Кетанов)** обладает выраженной анальгетической активностью, но оказывает меньшее по сравнению с другими НПВС противовоспалительное действие.

Применяют кеторолак внутрь и парентерально для купирования послеоперационных болей (в качестве альтернативы опиоидным анальгетикам), а также при болях, вызванных травмами, при опухолевых заболеваниях и др.

Показан при невралгии тройничного нерва.

Кеторолак при длительном применении вызывает побочные эффекты, характерные для других НПВС: изъязвление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (в связи с угнетением синтеза простагландинов  $E_2$  и  $1_2$ , обладающих гастропротекторным действием, см. раздел 30.4), нарушение функции почек (в связи с угнетением синтеза простагландинов  $E_2$  и  $1_2$  нарушение фильтрации в почечных клубочках) и др. Подробнее о побочных эффектах НПВС см. раздел «Нестероидные противовоспалительные средства» в гл. 33 «Противовоспалительные средства».

**Мелоксикам** — производное фенолкарбоксамиды,

обладает некоторой избирательностью в отношении ЦОГ-2, оказывает более слабое ульцерогенное действие.

Препарат медленно выводится из организма, что позволяет принимать его 1 раз в сутки.

Это облегчает использование препарата, особенно при ревматических заболеваниях, однако создает высокий риск кумуляции и развития токсических эффектов у больных с заболеваниями почек.

**Нимесулид** — относительно селективный ингибитор ЦОГ-2, способный подавлять экспрессию гена ЦОГ-2. не оказывает нефротоксического действия. Фармакологически активный метаболит нимесулида (4-гидроксинимесулид) обеспечивает двухфазный длительный (8-12 ч) эффект угнетения ЦОГ-2. Нимесулид подавляет активность фосфодиэстеразы IV типа и металлопротеаз, поэтому он может применяться при аллергических заболеваниях (в том числе при аллергии на другие НПВС), при бронхиальной астме, менструальных и спастических болях, не оказывает разрушающего действия на суставные хрящи.

**Целекоксиб** - избирательный блокатор ЦОГ-2 (особенно при кратковременном приеме). Обладает выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием. Применяется при лечении ревматоидного артрита и остеоартрита. Значительно реже, чем неселективные НПВС, вызывает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и не влияет на агрегацию тромбоцитов. Не

**Неопиоидные препараты с анальгетической активностью**  
**Препараты различных фармакологических групп с**  
**анальгетическим компонентом действия**

**Ацетаминофен (Парацетамол, Панадол, Тайленол, Эффералган)** - Обладает болеутоляющим и жаропонижающим действием. **Противовоспалительная активность отсутствует.** Анальгетическое действие связано с ингибированием циклооксигеназы в ЦНС.

**Используют препарат** при головной боли, для снижения температуры при лихорадке, миалгии, невралгии, суставных болях.

Токсическая доза ацетаминофена лишь в 3 раза превышает терапевтическую.

При передозировке препарат оказывает гепатотоксическое действие, вызывая некроз клеток печени, что связано с образованием токсичного метаболита ацетаминофена — N-ацетил-п-бензохинонимина.

С целью предупреждения развития токсических эффектов ацетаминофена в течение первых 12 ч после отравления вводят **ацетилцистеин или метионин.**