

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, β -адреноблокаторов, диазоксиды и диуретиков.
- Гепато- и нефротоксическое действие.

Энфлуран сходен по свойствам с галотаном, но менее активен.

- наркоз наступает быстрее и характеризуется более выраженной миоорелаксацией.
- 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_A-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) — α_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_B-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:

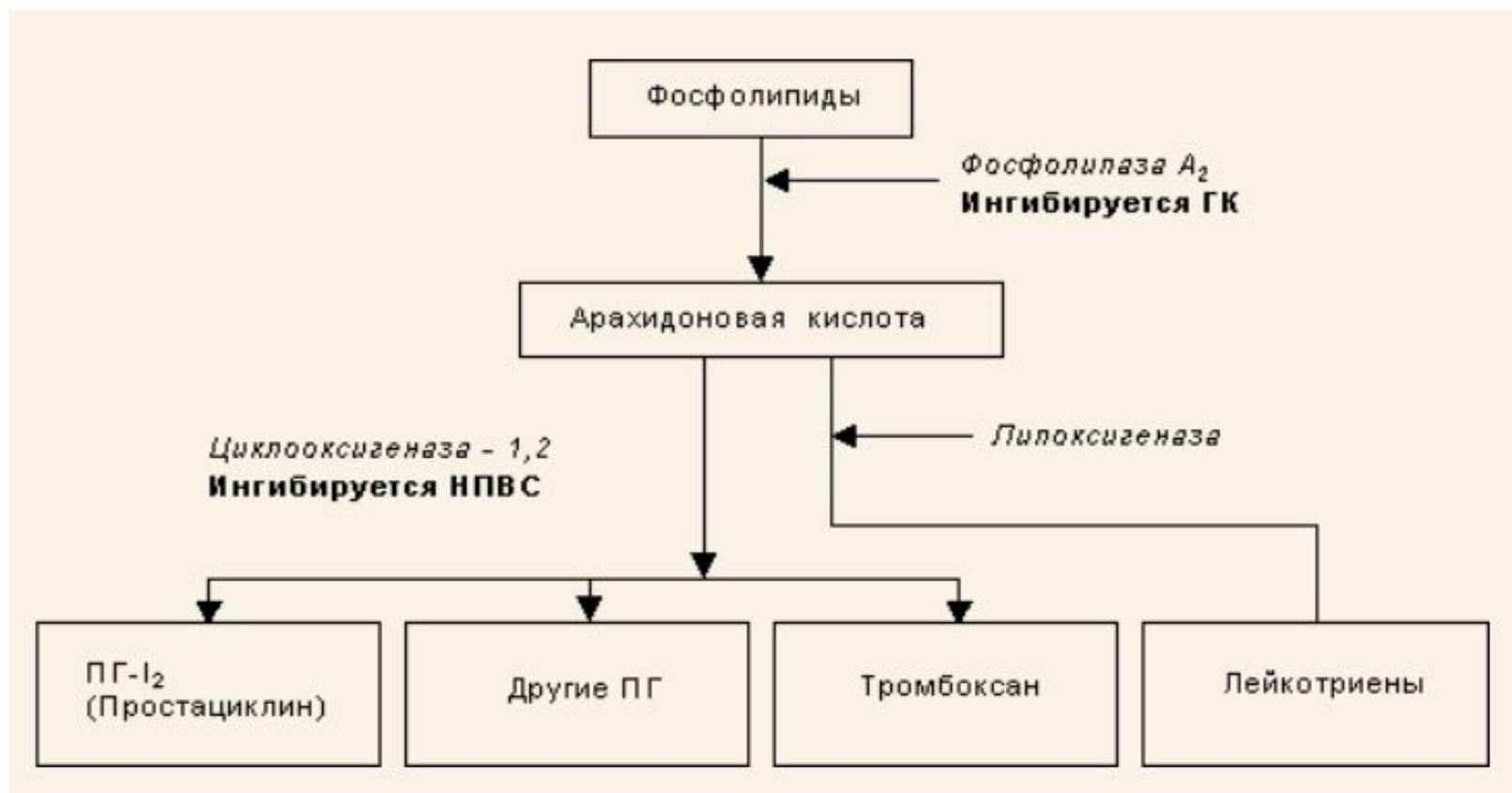
- расширение сосудов,
- увеличение проницаемости сосудистой стенки,
- сенсibiliзируют ноцицепторы к брадикинину и гистамину.

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

Выраженная селективность в отношении ЦОГ-1

Аспирин
Индометацин
Кетопрофен
Пироксикам
Сулиндак

Умеренная селективность в отношении ЦОГ-1

Диклофенак
Ибупрофен
Напроксен и др.

Примерно равноценное ингибирование ЦОГ-1 и ЦОГ-2

Лорноксикам

Умеренная селективность в отношении ЦОГ-2

Этодолак
Мелоксикам
Нимесулид
Набуметон

Выраженная селективность в отношении ЦОГ-2

Целекоксиб
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°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-Е₂ 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 "сидящая 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-Е₂, который является эндогенным бронходилататором**.

Пролонгация беременности и замедление родов

Данный эффект связан с тем, что простагландины (ПГ-Е₂ и ПГ-Ф_{2a}) 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.**