

---

# РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

---

СЕРИЯ РУКОВОДСТВ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



## РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В НЕВРОЛОГИИ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

Под общей редакцией  
акад. РАН Е.И. Гусева

Издано при поддержке  
Всероссийского общества неврологов



Москва  
Издательство «Литтерра»  
2018

# Оглавление

Обращение к читателям .....	13
Авторский коллектив .....	14
Издательская группа .....	15
Как пользоваться руководством .....	16
Список условных обозначений .....	20
Список сокращений .....	21
<b>РАЗДЕЛ I. КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ .....</b>	<b>23</b>
<b>Глава 1. Обезболивающие лекарственные средства. А.С. Никифоров .....</b>	<b>24</b>
Боль, ее варианты и основные принципы лечения при болевом синдроме .....	24
Ненаркотические анальгетики .....	26
Наркотические анальгетики .....	34
<b>Глава 2. Снотворные лекарственные средства. А.С. Никифоров .....</b>	<b>44</b>
<b>Глава 3. Седативные средства. А.С. Никифоров .....</b>	<b>52</b>
<b>Глава 4. Транквилизаторы. А.С. Никифоров .....</b>	<b>58</b>
<b>Глава 5. Антидепрессанты. А.Б. Гехт .....</b>	<b>70</b>
Ингибиторы моноаминоксидазы .....	72
Неизбирательные ингибиторы нейронального захвата .....	74
Избирательные ингибиторы нейронального захвата .....	77
Ингибиторы моноаминоксидазы В .....	81
<b>Глава 6. Витамины, минералы, биологически активные добавки. Г.Н. Авакян .....</b>	<b>84</b>
Мембранотропы .....	85
Фосфолипиды. Лецитин .....	85
Средства, влияющие на сосуды .....	87
Гинкго двулопастного листьев экстракт .....	87
Антиоксиданты .....	92
Витамин Е .....	93
Витамин С. Кислота аскорбиновая .....	94
Бетакаротен .....	97
Кофермент Q <sub>10</sub> .....	100
Этилметилгидроксипиридина сукцинат .....	100
Иммуномодулирующие биологически активные добавки .....	103
Эхинацеи пурпурной травы экстракт .....	104
Метаболические средства .....	106
Аминокислоты .....	106
Витамины .....	108
Тиоктовая кислота .....	110
Церебролизин .....	112
Минералы .....	114
Гиполипидемические средства .....	119
Омега-3 жирные кислоты .....	119
Никотиновая кислота (витамин РР) .....	120
Блокаторы всасывания жиров и пищевые волокна .....	122
<b>Глава 7. Противовоспалительные и иммунологические лекарственные средства. Г.Н. Авакян .....</b>	<b>124</b>
Неспецифические противовоспалительные средства .....	124
Иммуномодулирующие средства, иммуноглобулины .....	141
Глюкокортикоиды .....	143
Иммунодепрессивные препараты .....	155
Цитокины .....	164

Интерфероны .....	165
Препараты, индуцирующие образование интерферонов .....	173
Оксодигидроакридинилацетат натрия (Неовир) .....	173
Интерлейкин-2 .....	175
D-пеницилламин .....	176
Иммуномодуляторы преимущественно стимулирующего действия .....	178
Натрия нуклеинат .....	184
Тимуса экстракт .....	184
Левамизол .....	185
Азоксимера бромид .....	185
Глюкозаминил мурамилдипептид .....	185
Иммуноглобулины .....	188
Вакцинация .....	192
Иммунологические адъюванты .....	192
Вакцины .....	194
<b>Глава 8. Психостимулирующие и тонизирующие препараты. А.С. Никифоров</b> ...	200
<b>Глава 9. Нейролептики. А.С. Никифоров</b> .....	206
<b>Глава 10. Противопаркинсонические препараты. А.Б. Гехт</b> .....	219
Препараты леводопы .....	221
Агонисты дофаминергических рецепторов .....	225
Ингибиторы катехол-орто-метилтрансферазы .....	230
Ингибиторы моноаминоксидазы В .....	233
Препараты амантадина и подобные лекарственные средства .....	235
Холинолитические препараты .....	238
Водорода пероксид .....	240
<b>Глава 11. Антиконвульсанты. Г.Н. Авакян</b> .....	242
Наиболее распространенные антиконвульсанты .....	246
Вальпроевая кислота .....	246
Карбамазепин .....	248
Фенитоин .....	250
Фенобарбитал .....	252
Этосуксимид .....	254
Бензодиазепины .....	256
Диазепам .....	256
Клоназепам .....	257
Окскарбазепин .....	259
Ламотриджин .....	260
Габапентин .....	261
Топирамат .....	262
Леветирацетам .....	263
Прегабалин .....	265
<b>РАЗДЕЛ II. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	269
<b>Глава 12. Сосудистые заболевания головного мозга. А.Б. Гехт</b> .....	270
Хронические нарушения мозгового кровообращения .....	271
Острые нарушения мозгового кровообращения .....	287
Преходящие нарушения мозгового кровообращения .....	293
Инсульты .....	295
Ишемический инсульт .....	295
Геморрагический инсульт .....	301
Субарахноидальные кровоизлияния .....	303
Основные принципы лечения инсультов и транзиторных ишемических атак ...	305

<b>Глава 13. Деменция.</b> <i>А.Б. Гехт</i> .....	331
<b>Глава 14. Неврологические проявления ВИЧ-инфекции.</b> <i>Г.Н. Авакян</i> .....	347
<b>Глава 15. Демиелинизирующие заболевания.</b> <i>Г.Н. Авакян</i> .....	354
Рассеянный склероз .....	356
Острый рассеянный энцефаломиелит .....	367
Синдром Ретта .....	370
Лейкоэнцефалит Шильдера .....	371
Концентрический склероз Балло .....	373
Оптикомиелит Девика .....	374
Подострый склерозирующий лейкоэнцефалит Ван-Богарта .....	375
Острый или подострый поперечный миелит .....	377
<b>Глава 16. Заболевания периферической нервной системы.</b> <i>Г.Н. Авакян</i> .....	379
Полиневропатии .....	383
Аксональные полиневропатии (аксонопатии) .....	384
Алкогольная полиневропатия .....	385
Демиелинизирующие полиневропатии (миелинопатии) .....	387
Аксонально-демиелинизирующая полиневропатия.	
Диабетическая полиневропатия .....	391
Многоочаговая невропатия .....	393
Плексопатии (плекситы) .....	396
Плечевая плексопатия .....	396
Мононевропатии .....	398
Невропатия лицевого нерва .....	398
Синдром узла коленца (ганглионит узла коленца, невралгия узла коленца, синдром Ханта) .....	400
Невропатии периферических нервов .....	402
Туннельные и травматические мононевропатии .....	404
Невралгия черепных и периферических нервов .....	408
Невралгия тройничного нерва .....	408
Невралгия языкоглоточного нерва .....	417
Герпес опоясывающий .....	417
<b>Глава 17. Нервно-мышечные заболевания.</b> <i>Г.Н. Авакян</i> .....	420
Миопатии .....	422
Первичные наследственные миопатии — прогрессирующие мышечные дистрофии .....	422
Непрогрессирующие (врожденные) миопатии .....	428
Воспалительные миопатии .....	430
Метаболические миопатии .....	431
Миотонии .....	434
Вторичные наследственные (неврогенные) амиотрофии .....	440
Невральный амиотрофии (наследственные невропатии) .....	440
Спинальные амиотрофии .....	445
Миастении .....	447
<b>Глава 18. Травмы нервной системы.</b> <i>А.С. Никифоров</i> .....	456
Черепно-мозговая травма .....	457
Травмы позвоночника и спинного мозга .....	473
Травмы периферической нервной системы .....	482
<b>Глава 19. Опухоли головного и спинного мозга.</b> <i>А.С. Никифоров</i> .....	488
Нейроонкологические заболевания .....	489
Внутричерепные опухоли .....	493
Внутрипозвоночные опухоли .....	502
<b>Глава 20. Эпилепсия и эпилептические приступы.</b> <i>А.Б. Гехт</i> .....	507

<b>Глава 21. Болезнь Паркинсона и паркинсонизм. А.Б. Гехт</b> .....	524
<b>Глава 22. Мигрень и другие головные боли. А.С. Никифоров</b> .....	536
Мигрень .....	538
Головная боль напряжения .....	545
Кластерная головная боль .....	548
Головная боль, связанная с травмой .....	550
Головная боль, сочетающаяся с сосудистыми расстройствами .....	552
Головная боль, сочетающаяся с внутричерепными процессами несосудистой природы .....	555
Головная боль, связанная с приемом или отменой лекарственных средств .....	558
<b>Глава 23. Неврозы. А.С. Никифоров</b> .....	560
 <b>РАЗДЕЛ III. ОПИСАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ</b> .....	575
<i>Алимемазин</i> .....	577
<i>Алпразолам</i> .....	577
<i>Альбумин человека</i> .....	578
<i>Амантадин</i> .....	578
<i>Амикацин</i> .....	579
<i>Аминоглутетимид</i> .....	579
<i>Аминофенилмасляная кислота</i> .....	580
<i>Амисульприд</i> .....	581
<i>Амитриптилин</i> .....	581
<i>Амобарбитал</i> .....	583
<i>Амфотерицин В</i> .....	583
<i>Анвифен®</i> .....	585
<i>Апоморфин</i> .....	586
<i>Аралии маньчжурской корни</i> .....	586
<i>Аргинина аспартат</i> .....	586
<i>Аскорбиновая кислота</i> .....	587
<i>Ацетазоламид</i> .....	588
<i>Ацетилсалициловая кислота</i> .....	588
<i>Ацетилсалициловая кислота+Кофеин+Парацетамол</i> .....	589
<i>Бензоклидин</i> .....	590
<i>Бенперидол</i> .....	590
<i>Бипериден</i> .....	590
<i>Блеомицин</i> .....	591
<i>Бромазепам</i> .....	591
<i>Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин</i> .....	592
<i>Бромизовал</i> .....	593
<i>Бромкамфора</i> .....	593
<i>Бромкриптин</i> .....	593
<i>Бротизолам</i> .....	594
<i>Буспирон</i> .....	594
<i>Буторфанол</i> .....	595
<i>Вальпроевая кислота</i> .....	596
<i>Верапамил</i> .....	597
<i>Вигабатрин</i> .....	598
<i>Винбластин</i> .....	599
<i>Витамин Е</i> .....	600
<i>Водорода пероксид</i> .....	600
<i>Габапентин</i> .....	601
<i>Галоперидол</i> .....	602
<i>Гентамицин</i> .....	603

Гидроксизин .....	604
Гинкго двулопастного листьев экстракт .....	605
Глатирамера ацетат .....	605
Глицерол .....	605
Глицин .....	605
Глутаминовая кислота .....	606
Дексаметазон .....	607
Диазепам .....	607
Дигидроэргокриптин+Кофеин .....	609
Дигидроэрготамин .....	609
Дикарбин .....	609
Диклофенак .....	610
Дипиридамол .....	612
Дифенгидрамин .....	613
Доксепин .....	613
Доксиламин .....	615
Дроперидол .....	616
Женьшень .....	617
Заманихи корневища с корнями .....	618
Золмитриптан .....	618
Золпидем .....	618
Зопиклон .....	619
Зуклопентиксол .....	619
Ибупрофен .....	621
Иммуноглобулин человека нормальный .....	622
Индометацин .....	622
Инозин .....	623
Интерферон бета .....	623
Каберголин .....	625
Калмирекс® .....	625
Карбамазепин .....	627
Карбенициллин .....	630
Кармустин .....	630
Кетоконазол .....	631
Кетопрофен .....	632
Кеторолак .....	633
Кларитромицин .....	634
Клемастин .....	636
Клозапин .....	636
Клометиазол .....	637
Кломипрамин .....	637
Клоназепам .....	640
Кодеин+Кофеин+Метамизол натрия+Напроксен+Фенобарбитал .....	641
Кодеин+Морфин+Носкапин+Папаверин+Тебаин .....	641
Кортикотропин .....	642
Кофеин+Эрготамин .....	642
Курантил® N 75 .....	643
Ламотриджин .....	644
Леветирацетам .....	645
Леводопа .....	645
Леводопа+[Бенсеразид] .....	646
Леводопа+[Карбидопа] .....	647
Леводопа+Энтакапон+[Карбидопа] .....	648

<i>Левомепромазин</i> .....	649
<i>Лимонника китайского плоды</i> .....	649
<i>Лоразепам</i> .....	649
<i>Лорноксикам</i> .....	651
<i>Маннитол</i> .....	652
<i>Мапротилин</i> .....	652
<i>Медазепам</i> .....	653
<i>Мезокарб</i> .....	654
<i>Меклофеноксат</i> .....	654
<i>Мексиприм®</i> .....	655
<i>Мелоксикам</i> .....	655
<i>Мемантин</i> .....	656
<i>Меморель®</i> .....	656
<i>Мепробамат</i> .....	657
<i>Месалазин</i> .....	658
<i>Метамизол натрия</i> .....	658
<i>Метилпреднизолон</i> .....	659
<i>Метоклопрамид</i> .....	660
<i>Метотрексат</i> .....	660
<i>Метралиндол</i> .....	662
<i>Миансерин</i> .....	663
<i>Мидазолам</i> .....	663
<i>Моклобемид</i> .....	664
<i>Напроксен</i> .....	665
<i>Наратриптан</i> .....	666
<i>Нейпилепт®</i> .....	666
<i>Ниаламид</i> .....	668
<i>Никотиновая кислота</i> .....	668
<i>Нимустин</i> .....	669
<i>Нитразепам</i> .....	669
<i>Нифлумовая кислота</i> .....	670
<i>Оксазепам</i> .....	671
<i>Окскарбазепин</i> .....	672
<i>Оланзапин</i> .....	673
<i>Омарон®</i> .....	675
<i>Омега-3 триглицериды</i> .....	676
<i>Оротовая кислота</i> .....	676
<i>Пантогам актив®</i> .....	678
<i>Парацетамол</i> .....	679
<i>Пентазоцин</i> .....	679
<i>Пентоксифиллин</i> .....	680
<i>Пенфлуридол</i> .....	681
<i>Перголид</i> .....	681
<i>Перициазин</i> .....	681
<i>Перфеназин</i> .....	682
<i>Пизотифен</i> .....	683
<i>Пимозид</i> .....	683
<i>Пипотиазин</i> .....	683
<i>Пипофезин</i> .....	684
<i>Пирацетам</i> .....	685
<i>Пирибедил</i> .....	685
<i>Пиритинол</i> .....	685
<i>Пирлиндол</i> .....	686
<i>Пироксикам</i> .....	686

Плазма крови человека .....	687
Поливитамины .....	688
Прамипексол .....	688
Прегабалин .....	689
Преднизолон .....	690
Примидон .....	694
Промазин .....	694
Прометазин .....	695
Пропранолол .....	696
Прохлорперазин .....	697
Разагилин .....	699
Рисперидон .....	700
Салициламид .....	702
Селегилин .....	702
Сульпирид .....	703
Сультонприд .....	704
Суматриптан .....	705
Тагиста® .....	706
Тегафур .....	706
Темазепам .....	707
Тетракозактид .....	708
Тетраметилтетраазабициклооктандион .....	709
Тианприд .....	709
Тиоктовая кислота .....	710
Тиопроперазин .....	710
Тиоридазин .....	711
Толкапон .....	712
Топирамат .....	713
Тофизопам .....	714
Тразодон .....	715
Трамадол .....	715
Триазолам .....	717
Тригексифенидил .....	718
Тримеперидин .....	718
Триметазидин .....	719
Трифлуоперазин .....	720
Трифосаденин .....	721
Феназон .....	722
Фенилбутазон .....	722
Фенилпирролидинилбутирилдигидробензодиоксан .....	723
Фенитоин .....	723
Фенобарбитал .....	724
Фенотропил® .....	725
Фепрозиднин .....	726
Флувоксамин .....	726
Флунитразепам .....	727
Флуоксетин .....	727
Флупентиксол .....	728
Флуразепам .....	729
Флурбипрофен .....	730
Флуспирилен .....	730
Флуфеназин .....	731
Фолиевая кислота .....	732
Фуросемид .....	732

Хлордiazепоксид .....	734
Хлорпромазин .....	735
Хлорпротиксен .....	737
Холина альфосцерат .....	738
Холина салицилат .....	738
Хондроксид® Максимум .....	738
Хондроксид® Форте .....	739
Целекоксиб .....	740
Церебролизин .....	740
Церетон® .....	741
Циклоспорин .....	742
Циклофосфамид .....	743
Ципрогептадин .....	744
Цитофлавин® .....	744
Элеутерококка колючего корневища и корни .....	746
Элькар® .....	746
Энтакапон .....	747
Эрготамин .....	748
Этазолам .....	748
Этилметилгидроксипиридина сукцинат .....	749
Этилтиобензимидазол .....	750
Этосуксимид .....	750
Эхинацеи пурпурной травы экстракт .....	751

## РАЗДЕЛ I

---

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Обезболивающие лекарственные средства

Снотворные лекарственные средства

Седативные средства

Транквилизаторы

Антидепрессанты

Витамины, минералы,  
биологически активные добавки

Противовоспалительные и иммунологические  
лекарственные средства

Психостимулирующие и тонизирующие  
препараты

Нейролептики

Противопаркинсонические препараты

Антиконвульсанты

# Глава 1. Обезболивающие лекарственные средства

## Боль, ее варианты и основные принципы лечения при болевом синдроме

Боль — наиболее частая жалоба, с которой пациенты обращаются за медицинской помощью. Она может быть ноцицептивной или нейропатической.

Ноцицептивная боль — следствие непосредственного раздражения болевых рецепторов. Обычно она возникает при повреждении тканей вследствие механического на них воздействия или в результате влияния раздражителей иной модальности (термических, химических, электрических, звуковых и др.), нарушающих целостность этих тканей и вызывающих в них воспалительную реакцию, что ведет к раздражению специфических болевых рецепторов (ноцицепторов). Ноцицептивная боль может быть также следствием интенсивного растяжения тканей или давления на них. При ноцицептивной боли характерен ее регресс после прекращения воздействия раздражающего фактора и проведения краткого курса лечения адекватными обезболивающими средствами.

Нейропатическая боль возникает вследствие структурных или функциональных изменений в периферической или центральной нервной системе, обусловленных травмой или заболеванием. Она может возникать при отсутствии очевидного внешнего воздействия и обычно временно уменьшается в степени выраженности после внутривенной инъекции лидокаина.

Боль может быть:

- острой или хронической;
- приступообразной или постоянной.

При этом по месту проявления болевых ощущений ее можно дифференцировать на:

- головную;
- лицевую;
- поясничную и т. д.

Боль может быть:

- локальной (в зоне раздражения болевых рецепторов);
- проекционной (в зоне иннервации пораженного нерва);
- иррадирующей (распространяется из зоны ветвей нерва, рецепторы которого подвергаются раздражению, в зоны других ветвей того же нерва или же через анастомозы за пределы зоны его иннервации);
- отраженной, или рефлекторной (проявляется на отдалении от зоны раздражения болевых рецепторов, например боль в руке при стенокардии);

Выделяют также варианты боли:

- соматическая, висцеральная;
- невропатическая и психогенная.

Болевой синдром обычно сопровождается отрицательными эмоциями, выраженность которых определяется не только характером раздражающего агента, местом и интенсивностью его воздействия на ткани, но и рядом других обстоятельств, влияющих на психологическое состояние человека.

Правильная оценка характера боли может влиять на особенности топического и нозологического диагноза, а также на возможность проведения наиболее рациональной терапии, в том числе фармакотерапии, как основного заболевания, так и сопутствующего ему болевого синдрома.

Подбор анальгезирующих средств, наиболее целесообразных для оказания помощи

конкретному больному, определяется представлениями об этиологии и патогенезе болевого синдрома, которые формируются на основе жалоб больного, анализа его анамнестических данных и результатов общего клинического и неврологического обследования, а также представления о личностных особенностях пациента. При этом необходимо иметь информацию об особенностях имеющихся фармакологических препаратов и предложить больному наиболее подходящее лекарственное средство (ЛС), установив при этом адекватную его дозу, способ и длительность применения.

Анальгезирующие ЛС делятся на:

- ненаркотические;
- наркотические.

В неврологии чаще применяются ненаркотические анальгетики.

# Ненаркотические анальгетики

## Указатель описаний ЛС

### Анальгетики-антипиретики

#### Производные парааминофенола

*Парацетамол*

#### Производные пиразолона

*Метамизол*  
*Феназон*  
НПВС

#### Производные салициловой кислоты

*Ацетилсалицилат лизина*  
*Ацетилсалициловая кислота*  
*Месалазин*  
*Натрия салицилат*  
*Салициламид*  
*Холинсалицилат*

#### Производные пиразолона

*Пропифеназон*  
*Фенилбутазон*

#### Производные антралиновой кислоты

*Нифлумовая кислота*

#### Производные фенилуксусной кислоты

*Диклофенак*  
*Индометацин*  
*Кеторолак*

#### Производные арилпропионовой кислоты

*Ибупрофен*  
*Кетопрофен*  
*Напроксен*  
*Флурбипрофен*

#### Оксиамы

*Лорноксикам*  
*Мелоксикам*  
*Пироксикам*

#### Селективные ингибиторы ЦОГ<sub>2</sub>

*Целекоксиб*  
■ *Целебрекс®*

Первым синтезированным нестероидным противовоспалительным средством стала ацетилсалициловая кислота, созданная в 1889 г. В настоящее время существует около 100 ЛС данной группы. Тем не менее поиск новых ненаркотических анальгетиков (ННА) продолжается. Ежедневно в мире их принимают приблизительно 30 млн человек.

По выраженности обезболивающего эффекта ННА обычно значительно уступают наркотикам, однако они не имеют отрицательных качеств, свойственных наркотическим средствам (не угнетают дыхательный и кашлевой центры, не вызывают сокращения гладких мышц, не вызывают эйфории и др., но, главное, не ведут к наркотической зависимости). Большинство ННА, наряду с обезболивающим, обладают противовоспалительным и жаропонижающим свойствами. В связи с этим принято деление ННА на группы анальгетиков-антипиретиков и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). С практической точки зрения такое деление целесообразно, так как фармакодинамика входящих в эти группы ЛС различна.

Анальгетики-антипиретики оказывают умеренное обезболивающее действие, и по сравнению с НПВС интенсивнее воздействуют на терморегуляторные процессы. Однако они в меньшей степени ингибируют синтез простагландинов в периферических тканях, их применение не столь значительно сказывается на состоянии водно-солевого обмена и в гораздо меньшей степени способствует раздражению слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). НПВС, в отличие от анальгетиков-антипиретиков, наряду с обезболивающим эффектом оказывают значительное противовоспалительное действие. Именно это и определяет широкое применение их в клинической практике.

Поэтому анальгетики-антипиретики применяются главным образом для уменьшения болевого синдрома, а у больных с выраженной гипертермией — и для снижения температуры тела, тогда как НПВС назначают преимущественно при боли, возникающей на фоне воспалительного процесса.

## Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм действия ННА сложен. Важное значение имеют подавление активности химических веществ, высвобождаемых из поврежденных или вовлеченных

в воспалительный процесс структур: прежде всего изоферментов циклооксигеназы (ЦОГ), конвергирующих арахидоновую кислоту в простагландины, а также брадикинина, серотонина, ацетилхолина, каллидина, вещества P, ионов калия и водорода, возбуждающих ноцицепторы, что ведет к возникновению болевых ощущений. Показано, что простагландины принимают участие в регуляции микрогемодинамики, в частности в регуляции кровообращения во внутренних органах, особенно в почках, влияя, таким образом, на их функциональное состояние.

В настоящее время известно о существовании двух вариантов фермента ЦОГ — ЦОГ<sub>1</sub> и ЦОГ<sub>2</sub>. Первый из них содержится в тканях постоянно, второй — провоспалительный изофермент, который индуцируется в зоне воспаления в процессе развития этого патологического процесса. Индукции ЦОГ<sub>2</sub> может способствовать накопление в очаге воспаления эндотоксинов, митогенов и цитокинов. Физиологическое значение ЦОГ неоднозначно. Угнетение ННА продукции ЦОГ<sub>2</sub> ведет к подавлению воспалительного процесса и при этом способствует уменьшению поступления из зоны воспаления в мозг болевой импульсации, тогда как подавление теми же препаратами (прежде всего ЛС из группы НПВС) активности ЦОГ<sub>1</sub> может обусловить нарушение репаративных процессов в тканях, в частности, в слизистой оболочке желудка. Для уменьшения побочных эффектов, связанных с ингибированием ЦОГ<sub>1</sub>, были синтезированы селективные ингибиторы ЦОГ<sub>2</sub> — целекоксиб и некоторые другие, дающие противовоспалительный эффект с минимальным повреждающим действием на слизистые оболочки ЖКТ.

Следует учитывать, что ННА ингибируют брадикининовую систему и другие звенья воспалительного процесса. При этом уменьшается выраженность раздражения болевых рецепторов. Особое значение в механизме развития основных и побочных эффектов ННА придается торможению синтеза простагландинов. Жаропонижающий эффект ННА объясняется уменьшением пирогенного действия простагландинов на возбудимость

терморегуляторного центра гипоталамического отдела промежуточного мозга, а также увеличением теплоотдачи в результате расширения сосудов кожи и усиленного потоотделения. ННА влияют также на структуры таламуса, что приводит к торможению проведения болевых импульсов к коре большого мозга. В отличие от наркотических анальгетиков (НА), они не подавляют способность центральной нервной системы (ЦНС) к суммации подпороговых болевых импульсов.

Особое внимание привлекает к себе действие ННА на свертывающую и противосвертывающую системы крови, в частности, их антиагрегационное действие, так как ННА способны увеличивать фибринолитическую активность и при этом уменьшать вязкость крови и улучшать микроциркуляцию. Поэтому некоторые ННА применяются для профилактики тромбообразования. Их не следует назначать при наличии у больного склонности к кровотечениям. Наибольшей способностью тормозить агрегацию тромбоцитов обладает ацетилсалициловая кислота. Это ее свойство может проявиться уже после первого приема препарата. Фибринолитическая активность ацетилсалициловой кислоты доказана при ее приеме в дозе 60 мг 3 раза в сутки. Остальные НПВС характеризуются обратимой антиагрегационной активностью. Неацетилированные салицилаты антиагрегационными свойствами не обладают.

Следует отметить также, что снижению выраженности болевых ощущений может способствовать активация фармакологическими препаратами антиноцицептивной системы, которая под влиянием болевого раздражителя продуцирует энкефалины и эндорфины. При этом уже на уровне задних рогов спинного мозга снижается активность таких возбуждающих ноцицепцию факторов, как глутамат и вещество P, и уменьшается острота болевых ощущений. Возникающее под влиянием ННА уменьшение выраженности болевых ощущений может снижать обусловленное болью психическое напряжение пациента и в той или иной степени нормализовать состояние эмоциональной сферы.

## Фармакокинетика

ННА быстро всасываются через слизистую оболочку верхних отделов тонкой кишки. Период их полувыведения ( $T_{1/2}$ ) варьирует в широких пределах. К ЛС короткого действия ( $T_{1/2}$  менее 12 ч) относятся производные парааминофенола, в частности парацетамол, а также препараты салициловой кислоты, нимесулид, лорноксикам, индометацин, диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, нимесулид, кеторолак. Длительный  $T_{1/2}$  (12–20 ч) имеют некоторые оксикамы (мелоксикам, пироксикам), а также напроксен, набуметон\*\*. Для большинства ЛС этой группы высок процент их прочного связывания с белком. Биотрансформация препаратов происходит главным образом в печени, их метаболиты легко проходят через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и плацентарный барьер. Экскреция ННА осуществляется главным образом в форме продуктов конъюгации,

а частично в неизмененном виде, и происходит преимущественно с мочой; некоторые ННА (диклофенак, оксикамы) и продукты их метаболизма частично выделяются с калом (табл. 1.1).

## Место ненаркотических анальгетиков в терапии

ННА обычно оказывают выраженное (хотя и в меньшей степени, чем наркотические ЛС) противоболевое действие. Кроме того, они вызывают снижение повышенной температуры тела, а большинство из них и противовоспалительный эффект. При этом ННА не имеют основных недостатков, свойственных наркотикам (влияние на состояние психики, пристрастие, угнетение дыхания и др.). В связи с этим круг показаний к ним весьма широк, что объясняет широкое применение ЛС данной группы у больных с различными клиническими состояниями.

**Таблица 1.1.** Фармакокинетические параметры некоторых ненаркотических анальгетиков

Лекарственное средство	$T_{1/2}$ , ч	Связывание с белком, %	Биотрансформация	Экскреция
Ацетилсалициловая кислота	0,2	*	Гидролиз в стенке кишечника и крови до салицилатов, затем в печени	С мочой в виде салициловой кислоты и конъюгированных метаболитов
Салициловая кислота	2–4	80		
Диклофенак	1–2	99	В печени	С мочой 40–65%
Ибупрофен	2	99	В печени	С мочой в виде метаболитов
Индометацин	6–12	90	В печени	С мочой 60%, при этом в неизмененном виде 10–20%
Лорноксикам	3–5	99	В печени	
Мелоксикам	22	Более 99	В печени	С мочой 20%, с калом 20% в основном в виде метаболитов
Метамизол		50–60**	В стенке кишечника гидролизуетс с образованием активного метаболита	С мочой
Напроксен	12–15	99	В печени	С мочой 95%
Нимесулид	2–3	99	В печени	С мочой 70%
Парацетамол	2	15	В печени с образованием глюкуронида и сульфата парацетамола	С мочой главным образом в виде продуктов конъюгации, 3–5% в неизмененном виде
Пироксикам	35–45	99	В печени	С мочой 66% (в неизмененном виде менее 5%), с калом 33%

\* Практически не связывается.

\*\* Для активного метаболита.

Входящие в группу ННА анальгетики-антипиретики показаны при умеренных болях различного происхождения, иногда для снижения температуры тела. В качестве основного ЛС они входят во многие комбинированные препараты. Из производных парааминофенола, применяющихся в практике, наиболее известен парацетамол. Парацетамол, как менее токсичный метаболит фенаcetина, получил широкое распространение и является одним из основных ЛС, показанных при легкой и умеренной боли. Он постепенно вытесняет в таких случаях препараты ацетилсалициловой кислоты. Парацетамол, наряду с феназоном, ацетилсалициловой кислотой и ибупрофеном, входит в число ЛС из группы ННА, продающихся без рецепта во многих странах.

НПВС применяют, главным образом, при болевом синдроме, обусловленном острым или хроническим воспалительным процессом. В таких случаях они выполняют не только симптоматические функции, но и являются ЛС патогенетического действия. В неврологической практике ННА находят применение при лечении острых, подострых, хронических, рецидивирующих болевых синдромов различного происхождения, в частности, при осложнениях остеохондроза позвоночника, в том числе вторичного, стойкого корешкового синдрома, ведущей причиной которого может быть аутоиммунный асептический воспалительный процесс, протекающий по типу эпидурита. Наиболее широко НПВС используются при лечении анкилозирующего спондилоартрита (болезнь Бехтерева), деформирующего спондилоартроза, периартрита плечевого сустава, миозита, фибромиозита, неврита, полиневрита, при головной боли напряжения.

### **Переносимость и побочные эффекты**

Побочные эффекты, вызываемые ННА, весьма разнообразны, и при недостаточном строгом подходе к назначению ЛС или при самостоятельном применении

их большими возможны тяжелые побочные реакции.

Из побочных эффектов ННА, особенно НПВС, чаще других проявляются раздражающее действие на слизистую оболочку желудка, образование при этом эрозий, пептических язв (так называемое ulcerогенное действие) и развитие желудочно-кишечных кровотечений. В основе желудочно-кишечных нарушений при применении ННА лежат антиагрегантный эффект, а также системное торможение синтеза простагландинов с изменением при этом кровоснабжения слизистой оболочки, угнетением секреции слизи, содержащей ионы бикарбоната. Диспепсические явления наиболее выражены при применении производных салициловой, антралиловой и уксусной кислот, менее выражены при использовании производных пиразолона и арилпропионовой кислоты; наименьшая выраженность диспепсических явлений отмечается при приеме НПВС из группы оксикамов (лорноксикама, мелоксикама, пироксикама).

Для профилактики эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в процессе лечения НПВС в настоящее время следует рекомендовать пациентам одновременно использовать ЛС из группы ингибиторов протонного насоса (омепразол и др.) и препарат простагландина Е1 мизопростол. Кроме того, в последнее время выпускаются особые формы ЛС: таблетки ацетилсалициловой кислоты с кислотоустойчивой оболочкой, рассасывающейся в кишечнике, и неацетилированные салицилаты, отличающиеся замедленным высвобождением ацетилсалициловой кислоты в ЖКТ, что уменьшает выраженность их раздражающего действия на слизистую оболочку.

Повышенная кровоточивость и анемия, как следствие кровотечений из желудка, иногда развиваются при приеме больших доз практически всех ННА. Наиболее часто подобные осложнения наблюдаются при приеме ацетилсалициловой кислоты, поскольку в отличие от других ЛС этой группы она необратимо угнетает

агрегацию тромбоцитов. Следует иметь в виду, что антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты длится более 7 сут после приема. Поэтому любые хирургические вмешательства в этот период могут осложниться повышенной кровоточивостью тканей. Этих побочных эффектов не вызывают неацетилированные салицилаты.

Нарушения кроветворения иногда возникают при применении метамизола, фенилбутазона, значительно реже вследствие применения других ННА (ибупрофен, индометацин, диклофенак, напроксен, пироксикам). Длительный прием ННА должен проводиться под контролем за составом крови, что имеет особое значение при возникновении на фоне лечения ННА очагов инфекции. Длительный прием парацетамола крайне редко вызывает метгемоглобинемию.

Тяжелым осложнением при длительном регулярном приеме ННА может быть поражение почек и, как следствие этого, вторичная артериальная гипертония (АГ), одна из основных причин цереброваскулярной патологии. В основе развития данного осложнения лежат торможение синтеза простагландинов, уменьшение почечного кровообращения, необратимое снижение клубочковой фильтрации, накопление цитотоксических метаболитов, развитие интерстициального нефрита и папиллярного некроза. Однако эпидемиологические исследования показали, что в последние годы основными ЛС, обуславливающими почечную патологию и иногда ведущими к хронической почечной недостаточности (ХПН), могут быть комбинированные анальгетирующие средства, включающие парацетамол, реже производные пиразолона (метамизол, феназон). Описаны также случаи интерстициального нефрита и папиллярного некроза при длительном использовании ацетилсалициловой кислоты в высокой дозе.

Кроме того, при парентеральном ведении производных пиразолона возможен бронхоспазм.

Все это обусловило ограничение применения ЛС данной группы.

Все ННА при длительном применении способны также вызывать задержку жидкости в тканях, отеки, усиливать застойную сердечную недостаточность и снижать эффективность гипотензивных средств. Особенно часто задержку жидкости и уменьшение диуреза вызывают производные пиразолона.

Развитие гепатита иногда наблюдается при приеме НПВС, в частности производных уксусной кислоты (индометацин, диклофенак) и токсичных доз парацетамола. В течение последних лет регистрировались случаи поражения печени, вплоть до некроза, при передозировке парацетамола. Механизм этого процесса связывают с образованием цитотоксических метаболитов препарата, которые не могут быть обезврежены при истощении глутатионовых резервов печени, особенно в случаях хронической интоксикации, в частности при интоксикации алкоголем.

Применение ННА в качестве жаропонижающих средств при острых инфекциях, сопровождающихся высокой температурой тела, вызывает угнетение функции терморегуляторного центра гипоталамуса, что вызывает снижение активности иммунной системы. В результате нарастает продолжительность патологического процесса. Это необходимо учитывать при назначении жаропонижающих ЛС, в частности ацетилсалициловой кислоты, при лечении инфекционных заболеваний.

При приеме высоких доз, в которых проявляется выраженный противовоспалительный эффект производных салициловой кислоты, возможно развитие так называемого синдрома салицилизма. Он развивается при концентрации салицилатов в сыворотке крови 400 мг/мл и выше. Салицилизм проявляется нарушением кислотно-основного равновесия, шумом в ушах, головокружением, снижением слуха, некардиогенным отеком легких, лихорадкой, а в наиболее тяжелых случаях — почечной недостаточностью (ПН) и комой. Поскольку начальные признаки салицилизма не всегда легко выявляются, особенно у детей и пожилых людей, в современных клиниках у больных, длительно принимающих салицилаты в больших

дозах, следует проводить контроль за концентрацией ЛС в крови.

Кроме того, необходимо иметь в виду, что некоторые ННА сами могут вызывать головную боль. Так, давно была известна «фенацитиновая» головная боль. При применении индометацина головная боль провоцируется у 10% больных, реже она наблюдается при лечении напроксеном, диклофенаком.

Некоторые НПВС, особенно индометацин, могут обусловить такие нейротоксические проявления, как головокружение, снижение слуха, снижение остроты зрения, сонливость, а при лечении ибупрофеном, кетопрофеном, флурбипрофеном, нараксеном иногда возникают признаки менингизма, асептического менингита.

При длительном приеме ННА возможны:

- выпадение волос;
- гипергликемия;
- стоматит;
- бронхоспазм;
- конъюнктивит;
- помутнение роговицы;
- поражение сетчатки;
- боли в глазнице;
- паркинсонизм;
- депрессия;
- психические расстройства.

Наиболее часто эти осложнения появляются при длительном лечении индометацином.

Изменение вкусовых ощущений иногда вызывает ибупрофен.

Аллергические реакции в виде зуда, крапивницы, ангионевротического отека, отека гортани, эозинофилии, вазомоторного ринита, а также склонность к бронхоспазму, иногда приступы бронхиальной астмы при лечении ННА наблюдаются относительно редко, однако они возможны, в частности, при приеме ацетилсалициловой кислоты, индометацина, реже при применении других ЛС этой группы. Вероятность таких аллергических реакций на ННА выше у больных, страдающих множественной аллергией, полипозом носа, бронхиальной астмой. Необходимо помнить о возможности перекрестной аллергической реакции, поэтому больным, у которых в анамнезе имеются

аллергические реакции, при приеме одного из ННА следует с осторожностью применять все ЛС этой группы (за исключением неацетилированных салицилатов), особенно близкие по химическому составу к вызвавшему аллергическую реакцию препарату. Наибольшую опасность представляет анафилактический шок, развитие которого возможно при парентеральном введении некоторых ННА, в частности метамизола. В связи с этим в некоторых странах к парентеральному введению метамизола прибегают лишь при неэффективности других ННА.

При длительном лечении парацетамолом в больших дозах, помимо аллергических реакций, возможны и такие редкие осложнения, как:

- агранулоцитоз;
- тромбоцитопения;
- анемия;
- почечная колика;
- асептическая пиурия;
- интерстициальный гломерулонефрит.

Это диктует необходимость при лечении парацетамолом ограничить дозу препарата до 4 г/сут, а курсы лечения этим ЛС — до 5–7 дней.

При приеме препаратов ацетилсалициловой кислоты в случаях гипертермии у детей в возрасте от 2 до 12 лет возможно развитие синдрома Рейе–Джонсона (энцефалопатия невоспалительного характера, острая жировая дегенерация печени, метаболический ацидоз, при этом характерны упорная рвота, выраженная гипертермия, неврологические и психические расстройства). Синдром Рейе–Джонсона обычно появляется через 3–5 дней после дебюта вирусной инфекции (грипп, ветряная оспа, реже другие инфекции). Его связь с применением препаратов ацетилсалициловой кислоты не вызывает сомнений. Это привело к пересмотру отношения к широко распространенной во многих странах ацетилсалициловой кислоте, особенно к лечению ею детей с вирусной инфекцией. В процессе лечения синдрома Рейе–Джонсона необходим постоянный мониторинг, в частности, контроль за состоянием внутричерепного давления. В последнее время определенного успеха

удаётся достичь, применяя барбитураты, обычно пентобарбитал.

В случае выраженной передозировки парацетамола (токсической дозой для взрослых является 10 г) вскоре возникают бледность покровных тканей, боли в животе, тошнота, рвота. Через 12–48 ч появляются признаки печеночной и почечной недостаточности, явления энцефалопатии, аритмия сердца, возможны острый панкреатит, кома. В таких случаях показан прием метионина или N-ацетилцистеина. При алкогольном поражении печени риск передозировки парацетамола возрастает.

### Противопоказания

- Непереносимость ННА в связи с повышенной чувствительностью к ним, аллергические реакции на них или на близкие по химическому составу ЛС;
- выраженные нарушения функций печени и почек;
- нарушения кроветворения;
- обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

### Предостережения

Применения ННА (ацетилсалициловая кислота, индометацин и др.) следует избегать при беременности, особенно в I триместре, в связи с тем что ЛС этой группы могут оказывать тератогенное действие. Во второй половине беременности применение НПВС не рекомендуется в связи с возможным преждевременным закрытием у плода артериального протока и развитием легочной гипертензии. Кроме того, НПВС может обусловить спонтанное продление беременности, а в связи с антикоагулирующим действием — усиленное кровотечение у женщины во время родов. Нежелательно применение НПВС в период лактации и кормления ребенка грудью. В случае крайней необходимости следует пользоваться ЛС с коротким T (пропионовые производные и производные фенилуксусной кислоты).

Избежать многих из отмеченных выше побочных эффектов ННА можно, соблюдая следующие правила:

- курс лечения ННА должен быть не более 7–10 дней подряд;
- предпочитать комбинации ЛС из группы ННА, позволяющих добиваться нужного эффекта при относительно низких дозах их компонентов, уменьшая, таким образом, вероятность и выраженность сопряженных с ними побочных реакций;
- пользоваться сочетанием ННА с ЛС, снижающими выраженность болевых ощущений из других групп, что позволяет усиливать действие основного анальгетика и ослаблять его возможные нежелательные эффекты.

### Взаимодействие

НПВС уменьшают почечную экскрецию многих ЛС:

- дигоксина;
- аминогликозидов;
- метотрексата;
- препаратов лития.

Вместе с тем они повышают активность непрямых антикоагулянтов, что может вести к развитию кровотечений. Применение тех же ЛС в сочетании с основными гипотензивными ЛС осложняет контроль за артериальным давлением (АД). Немалая сложность возникает при необходимости сочетания НПВС (особенно фенилбутазона и индометацина) с диуретическими средствами, так как это может вести к снижению клубочковой фильтрации вплоть до развития ПН. При одновременном применении НПВС и калийсберегающих диуретиков повышается риск развития гиперкалиемии.

При лечении парацетамолом следует иметь в виду, что его сочетание с индукторами микросомального окисления в печени (фенитоин, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, циклические антидепрессанты, этанол) ведет к увеличению концентрации в тканях гидроксированных активных метаболитов этого ЛС, а это может обусловить развитие интоксикаций

при относительно небольших передозировках препарата. К тому же алкоголь увеличивает гепатотоксичность ННА, в частности парацетамола, так как эти ЛС влияют на систему цитохрома P450,

стимулируя образование его токсичных метаболитов и ограничение метаболизма ННА. Сочетание парацетамола с этанолом может к тому же провоцировать развитие острого панкреатита (!).