

**Тема лекции:**  
**«Наркотические анальгетические  
средства»**

# Боль. Определение

**Боль** – это неприятное сенсорное и эмоциональное состояние, обусловленное воздействием на ткани агентов различной природы.

Острое болевое ощущение в ответ на повреждение имеет сигнальное значение для организма, участвует в формировании адаптационных реакций.

Патологическая боль при соматогенных или нейрогенных болевых синдромах утрачивает сигнальную функцию, приобретая характер болезни.

# Виды боли по локализации:

- 1. Соматическая боль** – это точно локализованная боль, при которой болевые импульсы передаются по специфическим путям передачи. Подразделяется на:
  - поверхностную боль – болевые ощущения, возникающие с ноцицепторов кожи и слизистых оболочек, включает раннюю, яркую, угасающую после болевой стимуляции, и позднюю, тупую и ноющую по характеру болевую реакцию;
  - глубокую боль – это боль в скелетных мышцах, костях, суставах, соединительной ткани. Глубокая боль тупая, трудно локализуемая, способна иррадиировать (распространяться) в окружающие ткани.
- 2. Висцеральная боль** – болевые ощущения, возникающие с ноцицепторов внутренних органов, является нелокализованной, проявляется разнообразной вегетативной симптоматикой, способна иррадиировать.

## Виды боли по продолжительности:

1. **Острая боль** – это точно локализованная боль, от интенсивности болевой стимуляции, обладает сигнальной и предупреждающей функцией. После устранения повреждения быстро исчезает.
2. **Хроническая боль** – устойчивые и рецидивирующие формы боли.

# Виды зубной боли:

1. **По этиологии:** спонтанная (беспричинная), неспонтанная;
2. **По локализации:** локализованная, нелокализованная, поверхностная, глубокая, иррадиирующая;
3. **По длительности:** кратковременная, длительная, постоянная, периодическая, приступообразная;
4. **По характеру:** тупая, острая, колющая, ноющая, пульсирующая и т.п.
5. **По силе:** сильная, слабая.



# Ноцицептивная система

**Ноцицептивная система** воспринимает, проводит болевые импульсы и формирует реакции на боль.

Болевые ощущения воспринимаются специфическими рецепторами – **ноцицепторами**, способными длительно продуцировать болевые импульсы.

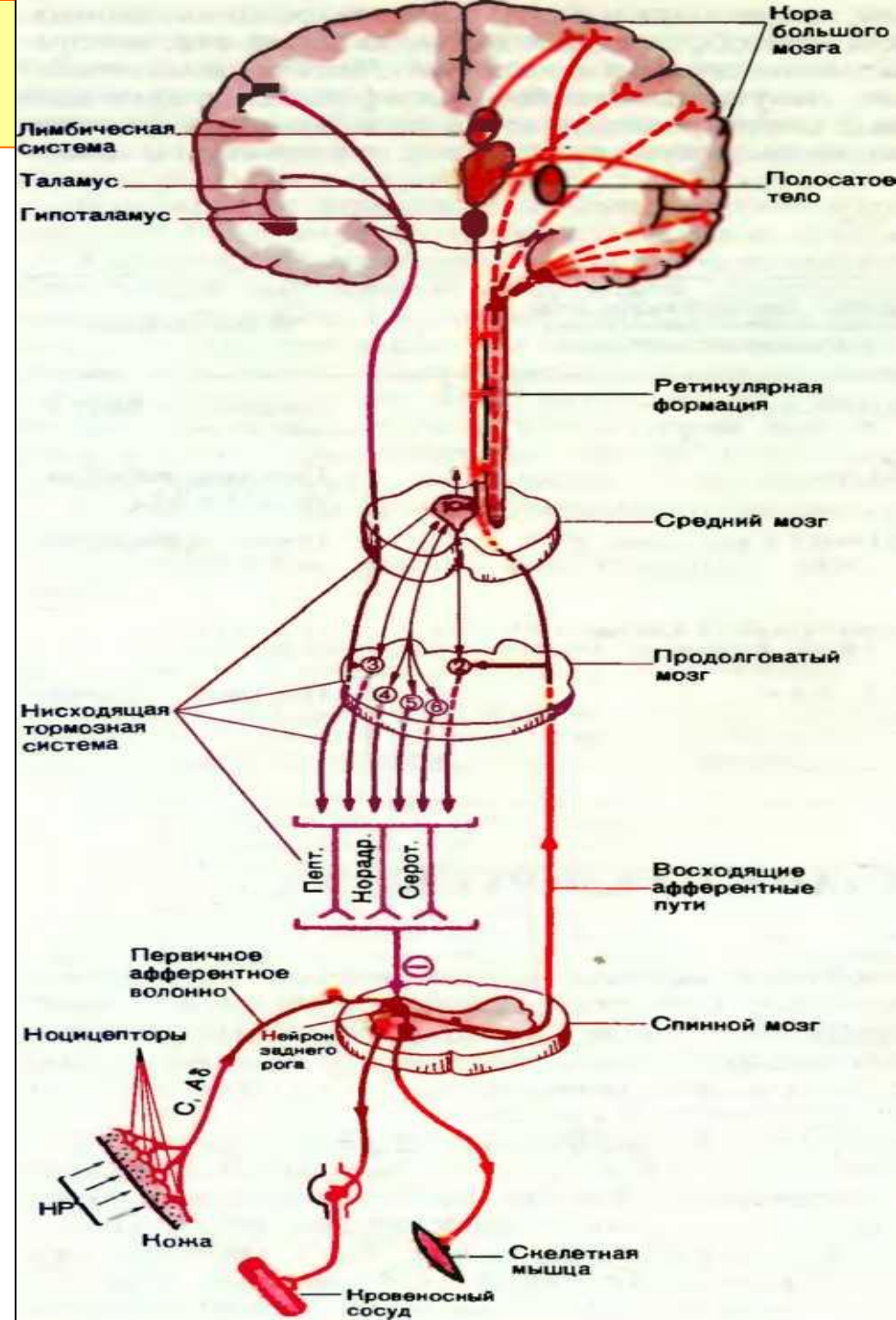
При сверхсильном возбуждении болевой импульс может формироваться любым чувствительным окончанием (тактильным, температурным, зрительным, слуховым и т.п.), при этом болевое ощущение будет сильным, но кратковременным из-за быстрого возбуждения рецепторного аппарата с последующим угнетением его активности.

Активацию рецепторов, приводящую к болевым ощущениям, вызывают вещества-аллогены (брадикинин, гистамин, серотонин, ацетилхолин, простагландины групп E, цитокины, лейкотриены, аденозин), механическое, тепловое воздействие, электрический ток.

# Ноцицептивная система

**Ноцицептивная система** состоит из 2 путей проведения болевых импульсов:

- специфического, вкл. высокопороговые ноцицепторы, быстропроводящие афферентные волокна  $A_{\delta}$ , специфические ноцицептивные нейроны;
- неспецифического, вкл. низкопороговые ноцицепторы, медленнопроводящие C-афференты, неспецифические ноцицептивные нейроны.



# Антиноцицептивная система

Нарушает восприятие боли, поведение болевых импульсов и формирование реакций на боль. К ее структурам относятся ядра промежуточного, среднего, продолговатого и спинного мозга. Подавление боли вызывает активация рецепторов опиатных пептидов, каннабиноидов, глицина и ГАМК.

Опиоидная антиноцицептивная система представлена нейронами центрального серого вещества головного мозга, аксоны которых образуют пути к коре больших полушарий, лимбической системе, полосатому телу, таламусу, гипоталамусу, ретикулярной формации, продолговатому и спинному мозгу.

Медиаторы опиоидной системы:

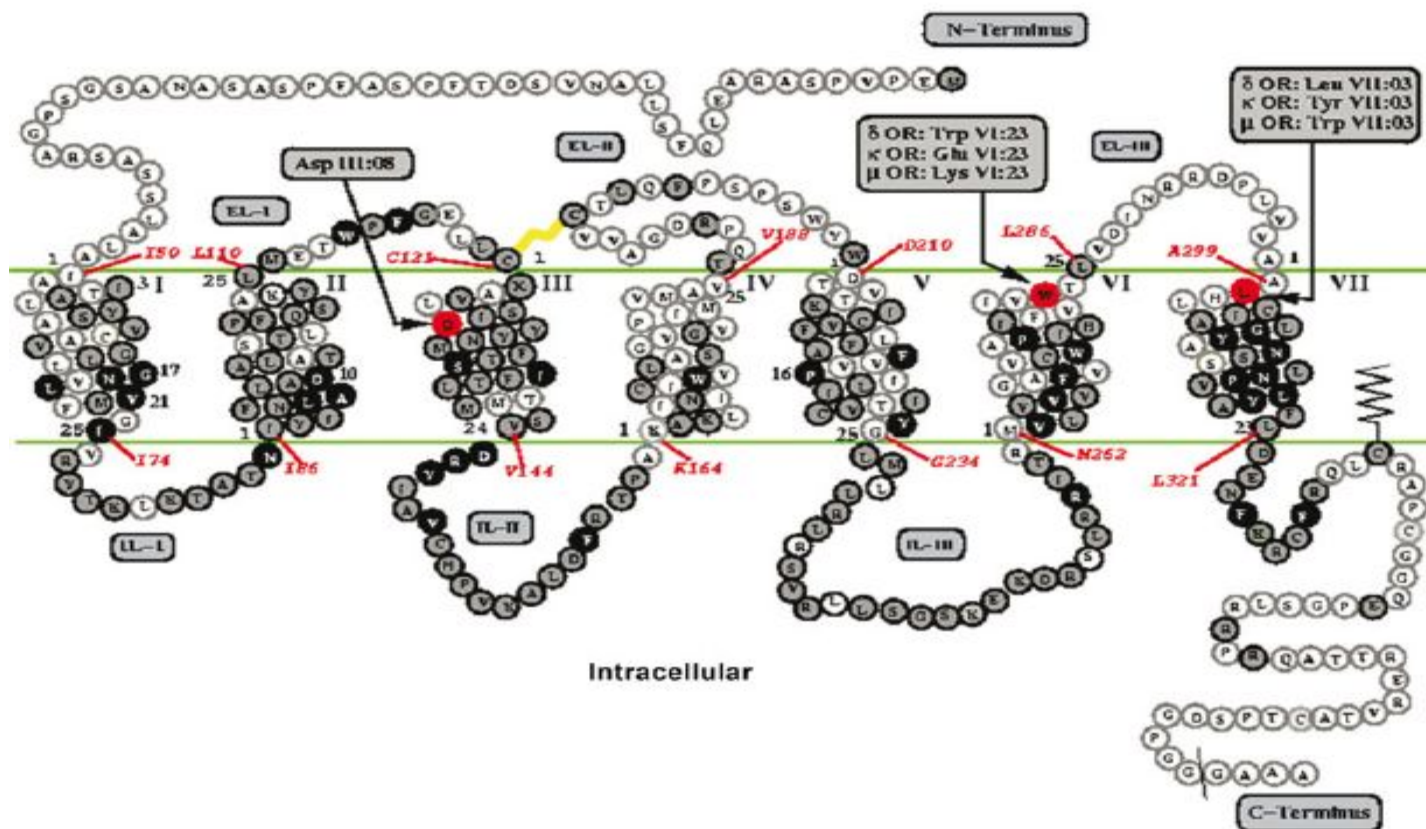
- энкефалины (лей- и мет-энкефалины),
- эндорфины ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -эндорфины),
- динорфины (А и В)



# Основные типы опиоидных рецепторов

Медиаторы опиоидной системы стимулируют опиоидные рецепторы, среди которых различают расположенные в ЦНС  $\mu$  (мю),  $\kappa$  (каппа),  $\delta$  (дельта),  $\sigma$  (сигма) рецепторы и расположенные на периферии  $\varepsilon$  (эпсилон) рецепторы.

## Спиралевидная модель опиоидного рецептора:



## Функции опиоидных рецепторов:

1.  $\mu$ -рецепторы: анальгезия, седативный эффект, эйфория, лекарственная зависимость, гипотермия, угнетение дыхательного центра, увеличение тонуса гладкой мускулатуры, сужение зрачков;
2.  $\kappa$ -рецепторы: анальгезия, седация, дисфория, повышение диуреза, миоз, лекарственная зависимость;
3.  $\delta$ -рецепторы: анальгезия, гипотермия, активация двигательной активности, угнетение дыхания, гипотензия, снижение моторики ЖКТ;
4.  $\sigma$ -рецепторы: дисфория, галлюцинации, психомоторной возбуждение и повышение активности вегетативных центров;
5.  $\epsilon$ -рецепторы: гипотензия, повышение активности сфинктеров и понижение продольных мышц ЖКТ.

# Классификация противоболевых средств:

1. Препараты с неспецифическим противоболевым действием:
  - Средства для наркоза: угнетают сознание, все виды чувствительности и рефлекторную активность;
  - Местные анестетики: локализовано угнетают все виды чувствительности.
2. Анальгетики - препараты со специфическим противоболевым действием:
  - агонисты опиатных рецепторов (наркотические анальгетики);
  - ингибиторы циклооксигеназы (ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты);
  - $\alpha_2$ -адреномиметики (клофелин);
  - антидепрессанты: трициклические (амитриптилин); ингибиторы захвата серотонина (флуоксетин), серотонина и норадреналина (венлафаксин);
  - ряд противосудорожных препаратов (карбамазепин);
  - антагонисты NMDA-рецепторов (амантадин);
  - агонисты ваниллоидных рецепторов (капсаицин)

# Наркотические анальгетики

**Механизм действия** – возбуждение опиоидных рецепторов центральной, периферической нервной системы и исполнительных органов.

## **Основные фармакодинамические эффекты:**

1. Противоболевое действие при висцеральной боли (ослабляют ощущение боли и изменяют эмоциональное отношение к ней);
2. Противокашлевое действие;
3. Угнетение моторики ЖКТ;
4. Физическое и психическое пристрастие при повторном приеме (наркомания)

## **Основные побочные эффекты:**

1. Угнетение дыхательного центра;
2. Наркомания;
3. Рвота (из-за активации триггер-зоны рвотного центра);
4. Угнетение перистальтики ЖКТ.

# Наркотические анальгетики

## Основные показания к применению:

1. Выраженный болевой синдром: инфаркт миокарда, панкреатит, почечная и печеночная колики, неоперабельная онкология, обширные травмы;
2. Купирование опасного для жизни кашля;
3. Сердечная астма.

## Основные противопоказания к применению:

1. Дети до 3 лет (искл. - агонисты-антагонисты);
2. Беременные и кормящие;
3. Бронхиальная астма;
4. Лихорадящие больные;
5. «Острый живот» до постановки диагноза;
6. Психомоторное возбуждение;
7. Черепно-мозговая травма.

# Препараты, действующие на опиодные рецепторы:

Подразделяются на:

1. Анальгетики – полные агонисты опиоидных рецепторов;
2. Анальгетики – частичные агонисты или агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов: возбуждают одну часть опиоидных рецепторов, блокируя другую часть рецепторов;
3. Антагонисты опиоидных рецепторов.

# Полные агонисты опиоидных рецепторов

Возбуждают все типы опиоидных рецепторов, могут вызывать наркоманию, угнетают дыхательный центр.

**Морфин** (Morphini hydrochloridum, 1 % р-р в ампулах по 1 мл; таблетки-депо по 10, 30, 60, 100 мг)

Алкалоид опия, производное фенантрена. Обладает выраженным анальгетическим действием, изменяет восприятие боли, вызывает эйфорию, успокоение, сонливость. Угнетая центр терморегуляции, снижает температуру тела. Повышает выделение АДГ и снижает диурез. Активирует центр глазодвигательного нерва, вызывая миоз. Возбуждая центр блуждающего нерва, вызывает брадикардию. Снижает моторику желудка и кишечника, повышает тонус сфинктеров кишечника. Вызывает зависимость и привыкание.

# Полные агонисты опиоидных рецепторов

**Кодеин** - метилированное производное морфина, по анальгетическому эффекту в 10 раз слабее морфина, но в большей степени подавляет кашлевый центр, поэтому его применяют как противокашлевое средство.

**Оmnopон** – смесь 5 алкалоидов опия, по анальгетическому эффекту в 2 раза уступает морфину, но в меньшей степени повышает тонус гладких мышц.

**Тримепиридин, торг. Промедол** (Trimeperidinum, 1 % р-р в ампулах по 2 мл), синтетический анальгетик

Оказывает более слабое (в 2-4 раза) анальгетическое действие по сравнению с морфином, но более безопасен. Повышает тонус и сократительную активность миометрия, обладает спазмолитическим эффектом в отношении бронхов и мочеточников, поэтому может использоваться при почечной и печеночной коликах.



# Полные агонисты опиоидных рецепторов

**Фентанил** (Phentanylum, 0,005 % р-р для инъекций в амп. по 2 мл) – по противоболевому эффекту в 100 раз активнее морфина. Оказывает очень быстрое (развивается через 1-3 мин после внутривенного введения) и кратковременное (20-30 мин) анальгетическое действие. Фентанил более выражено по сравнению с морфином угнетает дыхательный центр, повышает тонус скелетных мышц. **Дюрогезик** – трансдермальная терапевтическая система с фентанилом, обеспечивающая его поступление в кровь в течение 72 часов.

**Таламонал** – комбинированный препарат, содержащий фентанил и нейролептик дроперидол. Применяется для нейролептанальгезии (метод обезболивания с сохранением сознания во время операции), для снятия болей при инфаркте миокарда, травмах и т.п.

# Полные агонисты опиоидных рецепторов

**Трамадол** (Tramadolum, 5 % р-р для инъекций в амп. по 1 и 2 мл, табл. по 50 и 100 мг) – синтетический препарат, представляющий собой смесь изомеров, механизм противоболевого действия которых различен. Один изомер является агонистом опиоидных рецепторов, другой – угнетает нейрональный захват норадреналина и серотонина и нарушает передачу нервных импульсов в спинном мозге. Обладает седативным действием, практически не угнетает дыхание.

# Агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов

Реже вызывают угнетение дыхательного центра, эйфорию, наркоманию, не оказывают существенного влияния на функции внутренних органов.

**Бупренорфин** (Buprenorphinum, табл. по 0,2 мг) – частичный агонист  $\mu$ -рецепторов, по активности в 20-30 раз превышает морфин.

**Пентозацин** – агонист  $\kappa$ - и  $\delta$ -рецепторов, антагонист  $\mu$ -рецепторов; по эффективности сходен с промедолом, не вызывает эйфории, при внутривенном введении повышает артериальное давление. Пентазоцин вытесняет морфин из связи с опиоидными рецепторами, что вызывает развитие абстинентного синдрома у лиц с физической зависимостью к наркотическим анальгетикам.

**Бупторфанол** – агонист  $\kappa$ -рецепторов, антагонист  $\mu$ -рецепторов. В меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхание и реже вызывает лекарственную зависимость, повышает ЧСС и артериальное давление, поэтому нежелательно применение при инфаркте миокарда.

# Антагонисты опиоидных рецепторов

## Характеристика действия

1. блокируют все типы опиоидных рецепторов;
2. не обладают анальгетическим эффектом;
3. являются антидотами при отравлении наркотическими анальгетиками

**Налоксон** – применяют внутривенно и внутримышечно. Через 1-2 мин после внутривенного введения препарата начинается нормализация дыхания. Т.к. налоксон действует в течение часа, а наркотические анальгетики – дольше, при отравлении ими его вводят многократно. **Талвин Nx** – таблетки для приема внутрь, содержащие 50 мг пентазоцина и 0,5 мг налоксона.

**Налтрексон** – действует сильнее и продолжительнее, чем налоксон. Эффективен при приеме внутрь.

# Наркомания

**Патогенез:** при введении в организм большинства наркотических анальгетиков продукция эндогенных опиатов (эндорфинов, энкеалинов и динарфинов) сначала снижается, а затем прекращается вовсе.

Наиболее опасны героин, дезоморфин и  $\alpha$ -метилфентанил (его наркогенный потенциал в 600 раз выше, чем у морфина).

## **Симптоматика:**

- первичный абстинентный синдром (через 8-12 ч. После приема последней дозы) проявляется слезоточивостью, ринореей, потоотделением, возбуждением, расширением зрачков, тремором, анорексией, болями в костях и суставах, спазмах желудка, позже (через 48-72 ч.) бессонница. Эти симптомы исчезают через 7-10 дней.

- вторичный абстинентный синдром – более продолжителен по времени: недомогание, усталость, ухудшение здоровья, страстное желание получить опиоиды.

# Наркомания

**Лечение:** наркотик отменяют постепенно, применяя средства, ослабляющие симптомы синдрома отмены. В острый период отмены препарата возможно назначение опиоидного препарата с длительным периодом полувыведения.

# Наркомания



Один из самых популярных наркотиков, изготавливаемых в домашних условиях, - дезоморфин («крокодил»). Для его синтеза наркоманы используют средства, содержащие кодеин, серную кислоту, фосфор, бензин, йод, бытовые растворители. «Крокодилом» наркотическое средство названо из-из того, что после инъекций появляются раны и язвы, покрывающиеся гнойной коркой и кожный покров в этих местах напоминает кожу крокодила.