



ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ СНОТВОРНЫХ

- ◆ Нарушения функции печени и почек
- ◆ Беременность (первые 3 месяца)
- ◆ Миастения
- ◆ Лицам, работа которых связана с повышенным вниманием и высокой скоростью реакции (водителям, летчикам и др.)
- ◆ Наркомания
- ◆ Алкоголизм



ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ГИПОСОМНИЙ

- **Эмоциональная** — бензодиазепины короткого действия, психоседативные
- **Старческая** — бензодиазепины и барбитураты длительного действия, золпидем
- **Патологическая** — прежде всего терапия основного заболевания
- ✓ Длительность курса лечения не больше 3 недель (оптимально 10–14 дней)
- ✓ Обязательно наличие перерывов в лечении («лекарственные каникулы»)
- ✓ Пациентам старшего возраста назначают половинную дозу
- ✓ В случаях апноэ во сне предпочтительнее зопиклон или золпидем





КЛАССИФИКАЦИЯ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ СРЕДСТВ

- ◆ **Для купирования судорог** — барбитураты (фенобарбитал, гексенал), бензодиазепины (диазепам, феназепам), хлоралгидрат, натрия оксибутират, лидокаин, магния сульфат, закись азота, миорелаксанты
- ◆ **Противоэпилептические** — вальпроаты (вальпроат натрия), бензодиазепины (клоназепам, диазепам), барбитураты, суксими́ды (этосуксимид), карбамазепин, дифенин (фенитоин), триметин
- ◆ **Противопаркинсонические** — центральные М-холинолитики (циклодол, тропацин), дофаминомиметики (леводопа, наком, синемет, бромокриптин)
- ◆ **Для лечения спастичности** — бензодиазепины (диазепам, феназепам), ГАМК-ергические (фенибут, баклофен), дантролен, мидокалм



ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ СРЕДСТВ

- ◆ **Облегчение ГАМК-зависимой (ингибиторной) передачи** — барбитураты, бензодиазепины, вальпроаты
- ◆ **Подавление возбуждающей (обычно глутаматергической) передачи**
- ◆ **Модификация ионных токов** — магния сульфат, лидокаин, суксими́ды, дифенин, карбамазепин





ЭПИЛЕПСИЯ

Группа хронической судорожной патологии с внезапными приступами (припадками) с потерей или расстройством сознания, сопровождающейся судорогами и спонтанной гиперреактивностью

Генерализованные припадки		Парциальные (очаговые) судороги
большие	малые	
Тонико-клонические судороги с внезапной потерей сознания до 10–15 мин (<i>grand mal</i>)	Абсанс — внезапная кратковременная потеря сознания (<i>petit mal</i>) Акинетические — резкое кратковременное снижение мышечного тонуса Миоклонические — мелкие ритмичные подергивания мышц Гипертонические — кратковременное тоническое напряжение мышц Инфантильные спазмы — эпилептический синдром	Простые — формы: двигательная, чувствительная, психическая, вегетативно-висцеральная Сложные (смешанные) Вторично генерализованные

Эпилептический статус — длительные приступы или следующие один за другим с малыми интервалами



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Препарат	Генерализованные припадки		Парциальные припадки
	большие	малые	
Вальпроат натрия	+++	+++	++
Клоназепам	+++	+++	++
Фенобарбитал	+++	+	++
Дифенин (фенитоин)	+++	-	+++
Карбамазепин	+++	-	+++
Этосуксимид	-	+++	-

При эпилептическом статусе — в/в введение диазепама (10–30 мг), фенитоина (13–18 мг/кг), фенобарбитала (500 мг), лидокаина и др.



ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА



Улучшающие дофаминергическую передачу (дофаминомиметики)		Центральные М-холино-блокаторы
непрямые (↑ синтез, ингибиторы обратного захвата дофамина, МАО-Б и др.)	прямые (агонисты дофаминовых (Д) рецепторов)	
Леводопа и комбинированные с периф. ингибитором дофа-декарбоксилазы (наком, синемет), мидантан, селегидин	Бромокриптин, апоморфин	Циклодол, норакин, тропацин

Тема 11

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛГЕТИКИ, НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА, ЖАРОПОНИЖАЮЩИЕ



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕНАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛГЕТИКОВ

Синтетические вещества, оказывающие умеренный анальгезирующий эффект, преимущественно за счет блокирования образования и действия на болевые окончания тканевых «альгогенных» веществ, образующихся при воспалении, ишемии, травме, и не вызывающие эйфории и пристрастия

Потенциально три вида активности:

- Противовоспалительная $\Rightarrow$ нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)
- Анальгезирующая $\Rightarrow$ ненаркотические анальгетики
- Жаропонижающая $\Rightarrow$ антипиретики

Около 20 % населения планеты регулярно принимают НПВС





ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ

2500–3500 лет назад в древнем Египте и Риме были известны целебные свойства коры белой ивы (*Salix alba*)

1828 г. И. БЮХНЕР извлек из *Salix alba* горькие на вкус желтые кристаллы и назвал их салицилом

1835 г. К. ЛОВИГ выделил салициловую кислоту из экстракта цветов таволги (*Spiraea ulmaria*)

1897 г. Ф. ХОФФМАН и А. ЭЙХЕНГРИН в лаборатории фирмы “Bayer” получили путем ацетилирования салициловую кислоту, названную аспирином



1982 г. Дж. ВЕЙН удостоен Нобелевской премии за открытие влияния аспирина на синтез простагландинов



КЛАССИФИКАЦИЯ НПВС

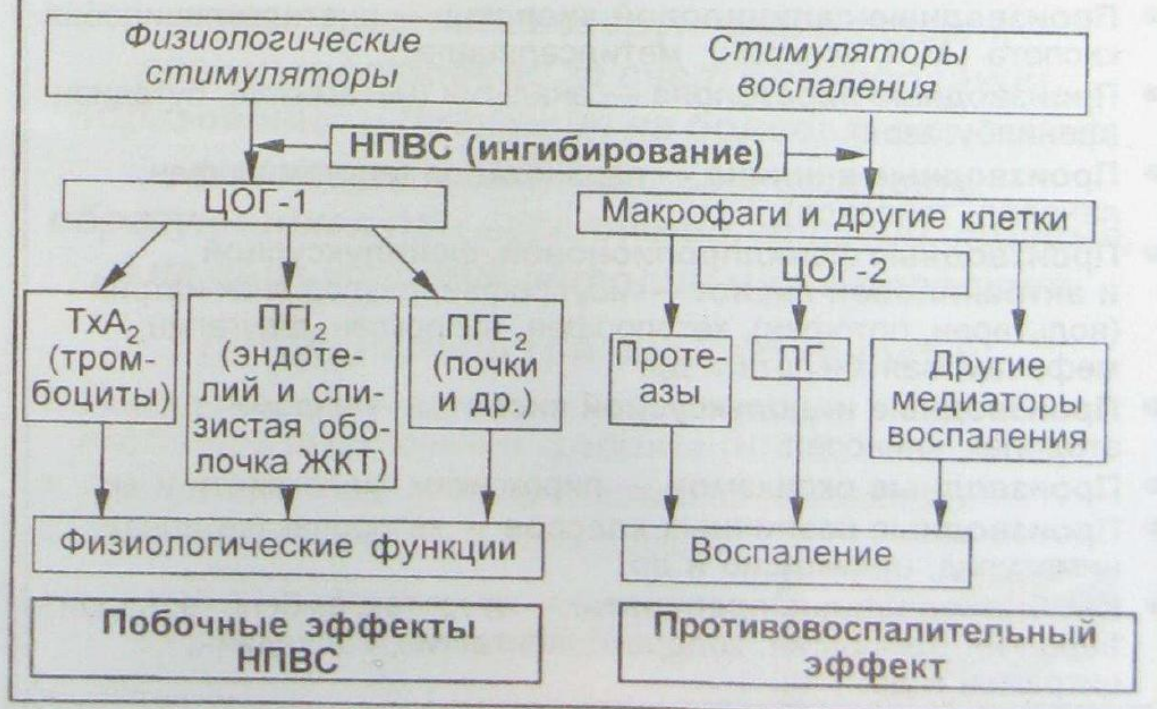
- **Производные салициловой кислоты** — ацетилсалициловая кислота (АСК, аспирин), метилсалицилат
- **Производные пиразолона** — анальгин (метамизол), бутадиион (фенилбутазон)
- **Производные анилина** — парацетамол (ацетаминофен, панадол, тайленол)
- **Производные фенилпропионовой, фенилуксусной и антраниловой кислот** — ибупрофен, диклофенак-натрий (вольтарен, ортофен), кетопрофен, напроксен, флугалин, мефенамовая кислота и др.
- **Производные индолуксусной кислоты** — индометацин, этодолак, клинорил
- **Производные оксикамов** — пироксикам, мелоксикам и др.
- **Производные различных классов** — кеторолак (кетанов), нимесулид, целекоксиб и др.
- **Комбинированные препараты** — артротек, амбене, доларен, баралгин, темпалгин, колдрекс, пенталгин, солпадеин, цитрамон и др.



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НПВС



ВЛИЯНИЕ НПВС НА ЦОГ-1 И ЦОГ-2





КЛАССИФИКАЦИЯ НПВС ПО СЕЛЕКТИВНОСТИ ИНГИБИРОВАНИЯ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2)

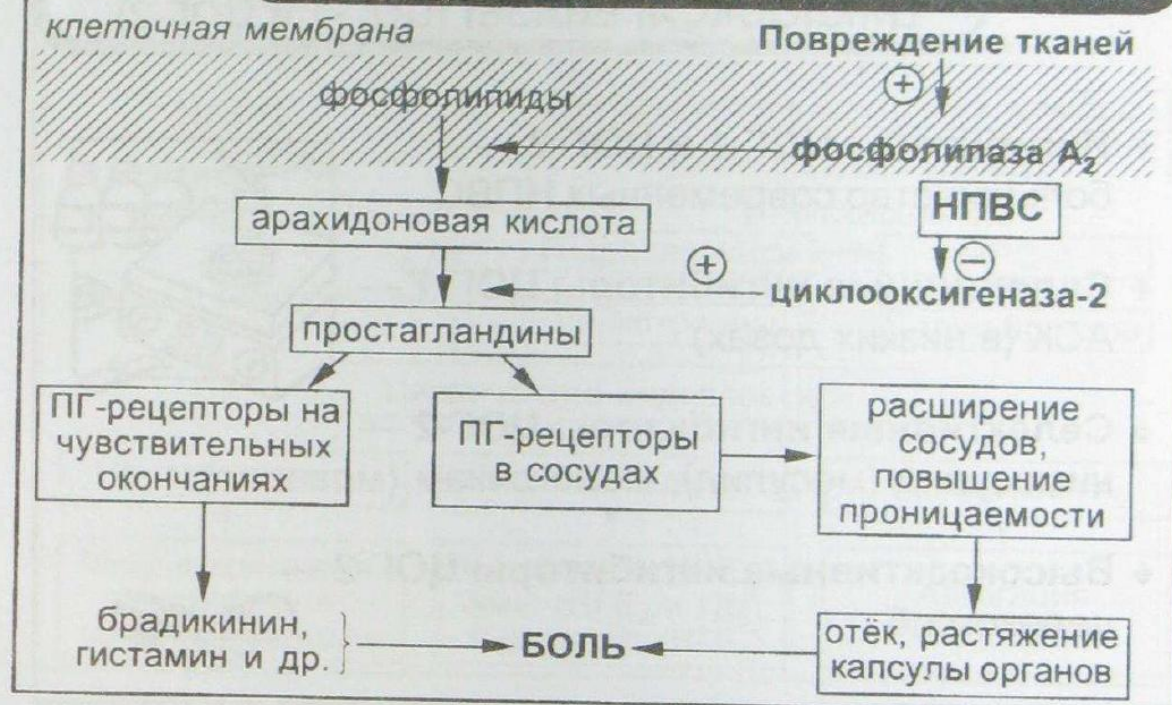
- ◆ **Ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2** —
большинство современных НПВС
- ◆ **Селективные ингибиторы ЦОГ-1** —
АСК (в низких дозах)
- ◆ **Селективные ингибиторы ЦОГ-2** —
нимесулид (месулид), мелоксикам (мовалис)
- ◆ **Высокоактивные ингибиторы ЦОГ-2** —
целекоксиб



МЕХАНИЗМ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ НПВС

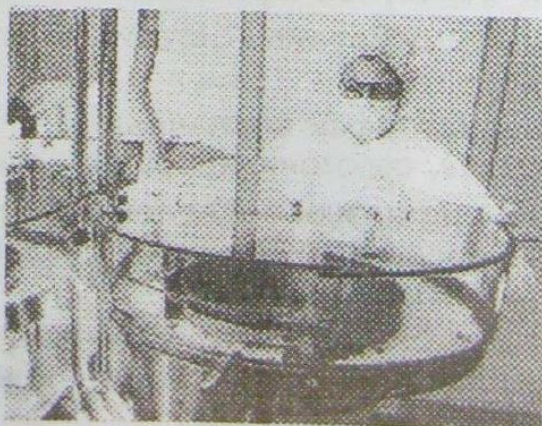
- Угнетение синтеза простагландинов (ингибирование циклооксигеназы)
- Ингибирование адгезии (нарушение миграции клеток в очаг воспаления)
- Стабилизация лизосом $\Rightarrow$ $\downarrow$ высвобождения гидролитических ферментов (протеаз, липаз, фосфатаз)
- Антиальтеративное действие ($\uparrow$ стабильности коллагена и его созревания)
- Антагонизм с медиаторами воспаления ($\downarrow$ синтеза гистамина, серотонина, брадикинина)
- Ограничение биоэнергетики воспаления (нарушение синтеза АТФ, разобщение окисления и фосфорилирования, ингибирование АТФ-азы)
- Иммуотропное действие ($\downarrow$ специфической реакции на антигены, пролиферации Т-лимфоцитов, синтеза интерлейкина)

МЕХАНИЗМ АНАЛГЕЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НПВС



СРАВНИТЕЛЬНАЯ АНАЛГЕЗИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ НПВС

Кеторолак > пироксикам > диклофенак натрий
 > напроксен > индометацин > бутадион
 > мефенамовая кислота > анальгин > ибупрофен >
 парацетамол > ацетилсалициловая кислота





СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНАЛГЕТИКОВ

Эффект	Аналгетик	
	наркотический	ненаркотический
Аналгезирующий	Боль любого генеза	Боль, связанная с воспалением
Противовоспалительный	—	+
Жаропонижающий	—	+
Снотворный	+	—
Эйфория	+	—
Зависимость	+	—
Толерантность	+	—
Угнетение дыхания	+	—



ЖАРОПОНИЖАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НПВС

Генез гипертермии: повышенное образование ПГЕ_2 в области гипоталамуса → накопление цАМФ → нарушение соотношения Na^+ и Ca^{2+} → ↑ функции центра терморегуляции → ↑ термпродукции → повышение температуры



НПВС → уменьшение синтеза ПГЕ_2 → восстановление функции центра терморегуляции → увеличение теплоотдачи путем расширения сосудов кожи и усиления потоотделения



ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СОВРЕМЕННЫХ НПВС

НПВС	Противовос- палительный	Аналге- зирующий	Жаропони- жающий	Хондропротекторный
Мелоксикам				
Нимесулид				
Целекоксиб				
Ибупрофен*				
Диклофенак				
АСК (аспирин)				

* Ряд НПВС (ибупрофен, индометацин и др.) обладают урикозурическим эффектом (выведение мочевой кислоты)



ПРИМЕНЕНИЕ НПВС

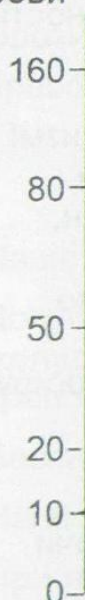
- ♦ **Болезни соединительной ткани или опорно-двигательного аппарата** (ревматоидный артрит, остеоартрит, радикулит, миокардит, гломерулонефрит и пр.), **подагра** (индометацин, ибупрофен и др.)
- ♦ **Послеоперационные боли средней интенсивности**
- ♦ **Острые воспалительные заболевания травматического или простудного характера** (ушибы, разрывы связок, вывихи, миозиты, невралгии и т. д.)
- ♦ **Головная, зубная боль**
- ♦ **Спазмы желче-, мочевыводящих путей** (в комбинации со спазмолитиками)
- ♦ **Гипертермия при инфекционных заболеваниях, инфузионной терапии**
- ♦ **Профилактика и лечение тромбозов** — АСК (325 мг 1 раз в неделю)





ДОЗИРОВАНИЕ САЛИЦИЛАТОВ

мг/дл
крови



Эффект

Интоксикация

летальная

тяжелая

умеренная

слабая

Противовоспалительный (до 4 г в сутки)

Урикозурический

Аналгезирующий

Жаропонижающий

Антиагрегантный

Осложнения

Почечная и дыхательная недостаточность

Коллапс, кома

Лихорадка, ацидоз, дегидратация

Центральная гипервентиляция

Звон в ушах

Ульцерогенность, гиперчувствительность, нарушение гемостаза



ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИПИРЕТИКОВ

- ◆ Не должны назначаться для «курсового» введения, а также детям, получающим антибактериальные средства (маскировка инфекции, «ложное благополучие»)
- ◆ Исходно здоровым детям при температуре тела **не ниже 39,0–39,5 °C**
- ◆ Детям групп риска (с хроническими заболеваниями сердца, расстройствами обмена, неврологической патологией, с фебрильными судорогами в анамнезе и в первые 2 месяца жизни) **при $t = 38,0–38,5\text{ °C}$**
- ◆ Обязательно учитывать его безопасность, наличие детских лекарственных форм и дробных дозировок





ФАРМАКОКИНЕТИКА НПВС

Всасывание: большинство — слабые кислоты $\Rightarrow$ всасывание в желудке; при $\uparrow$ pH до 3,5 $\downarrow$ ulcerогенности, но и эффективности

Введение: пероральное, ректальное, в/м, в/в, трансдермальное; возможен пресистемный метаболизм!

Связь с белками: 50–99 %, АСК вытесняет из связи трийодтиронин, тироксин, мочевую кислоту, дифенин, пенициллины, другие НПВС

Распределение: хорошее, в т. ч. через ГЭБ (особенно при ацидозе!)

Биотрансформация: значительная часть АСК конъюгирует с глюкуроновой кислотой, глицином, окисляется до неактивных метаболитов; некоторые (кеторолак) элиминируют в неизмененном виде

Выведение: в основном, почками; ощелачивание мочи $\uparrow$ выведение. $T_{1/2}$ АСК в суточной дозе 0,6 г — 4–5 ч, в дозах 4 г — до 15 ч!



УЛЬЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ НПВС

Смертность в США вследствие НПВС-индуцированных желудочно-кишечных кровотечений колеблется от 5 до 10 % (0,22 % в год):

- такая же, как при СПИДе
- выше, чем при меланоме, бронхиальной астме, раке шейки матки, лимфогранулематозе
- занимает 15-е место среди самых частых причин смерти



Прямые затраты на лечение только гастроэнтерологических осложнений — 2 млрд долларов



УЛЬЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ НПВС

- ◆ Диспептические расстройства — у 30–40 % пациентов
- ◆ Эрозии и язвы желудка и 12-перстной кишки — у 10–20 %
- ◆ Кровотечения и перфорации — у 2–5 %

Специфический синдром — НПВС-гастродуоденопатия



- ◆ Чаще у женщин
- ◆ Локализация — антральный и препилорический отделы желудка (эритема слизистой оболочки, эрозии, язвы, кровоизлияния)
- ◆ Бессимптомно (60 % больных, особенно пожилые)
- ◆ Наиболее опасны первые недели приема
- ◆ При приеме в течение 6 месяцев — у 68 % случаев патологические изменения



УЛЬЦЕРОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ НПВС

Ульцерогенный риск

Толметин > кетопрофен > пироксикам > индометацин >
> напроксен > аспирин > диклофенак > метамизол >
> ибупрофен

Меры улучшения переносимости

- ✓ Одновременное назначение препаратов, защищающих слизистую оболочку ЖКТ: артротек (диклофенак + мизопростол), ингибиторы протонной помпы, H₂-гистаминоблокаторы (?), цитопротекторы (сукральфат)
- ✓ Изменение тактики применения НПВС: снижение дозы; переход на парентеральное (?), ректальное (?) или местное введение; прием кишечнорастворимых лекарственных форм; использование пролекарств (сулиндак)
- ✓ Применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 (мелоксикам, набуметон, нимесулид, целекоксиб)



НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ НПВС

НПВС-ассоциированная нефротоксичность (5–10 %)

◆ **Почечная недостаточность:**

- блокада синтеза ПГЕ₂ и простациклина в почках ⇒ вазоконстрикция и ↓ почечного кровотока ⇒ ↓ клубочковой фильтрации и диуреза

- ⇒ нарушения водно-электролитного обмена: задержка воды, гипернатриемия, гиперкалиемия, гиперкреатининемия, отеки, ↑ АКД (индометацин, фенилбутазон, ИЦОГ-2)



◆ **Прямое воздействие на паренхиму почек:**

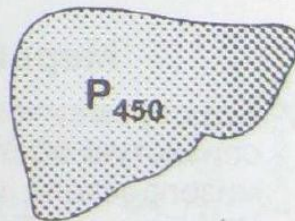
- острый папиллярный некроз (ибупрофен, напроксен)
- острый интерстициальный нефрит ⇒ «аналгетическая нефропатия» (фенилбутазон, индометацин, метамизол, ибупрофен, парацетамол, а также комбинации с ним, АСК, кофеином)



ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ НПВС

◆ Несмотря на химическую структуру НПВС, развивается по следующим типам:

- **иммуноаллергическому** (бутадион, пироксикам, напроксен и др.)
- **токсическому** (парацетамол, бутадион, сулиндак, диклофенак и др.)
- **смешанному**



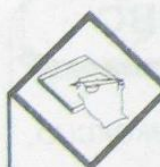
- ◆ Преобладает у пожилых женщин
- ◆ Непредсказуема и иногда клинически асимптомна
- ◆ При возобновлении приема НПВС возникает внезапно и протекает тяжелее
- ◆ Не зависит от ЦОГ-селективности (!)
- ◆ Необходима регулярная оценка функциональных проб печени



ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ НПВС

Представители	Тип поражения	Механизм поражения	Относительная частота	Смертность
Аспирин	Гепатоцеллюлярный	Токсичен	Дозозависимость	Да
Бутадион	Гепатоцеллюлярный, холестатический	Токсичен, гиперчувствительность	3	Да
Индометацин	Гепатоцеллюлярный	Неизвестен	2	Да
Ибупрофен	То же	То же	1	Да
Кетопрофен	Обмен энзимов	«	1	Нет
Пироксикам	Гепатоцеллюлярный	Гиперчувствительность	1	Да
Диклофенак	То же	Неизвестен	3	Да

Парацетамол — прямой токсин (при суточной дозе (СД) > 6 г)
Селективные ИЦОГ-2 также гепатотоксичны



ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НПВС СО СТОРОНЫ КРОВИ

- **Анемия** (гипохромная микроцитарная анемия, гемолитическая анемия, гипо- и апластическая анемии, постгеморрагическая при длительных скрытых кровотечениях) — *пиразолонь, индометацин, АСК*
- **Тромбоцитопении** (цитостатическая реакция аллергического происхождения) вплоть до тромбоцитопенической пурпурь
- **Лейкопении** вплоть до агранулоцитоза — *пиразолонь*
- **Панцитопения** (редко)
- **Коагулопатии** с кровотечениями: ↓ агрегации тромбоцитов (антиагрегантное) и образования протромбина в печени (умеренное антикоагулянтное) — *АСК, индометацин*
- **Метгемоглобинемия** — *парацетамол*
- **Острый внутрисосудистый гемолиз** с последующей почечной недостаточностью (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) — *АСК*



ДРУГИЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НПВС

- ◆ **ЦНС:** головная боль, головокружение, утомление, гипосомния, галлюцинации, спутанность сознания, судороги (АСК, кеторолак и др. — 1–6 %); «салициловое опьянение», временное снижение слуха (*индометацин* до 10 %)
- ◆ **Аллергия и реакции индивидуальной чувствительности (12–15 %):**
 - крапивница, аллергический интерстициальный нефрит, синдромы Лайелла и Стивенса — Джонсона (чаще пирасолоны в первые 1–3 недели), отек Квинке, анафилактический шок (0,5 %)
 - «аспириновая астма», ринит, конъюнктивит, синдром Видаля (ринит, полиноз слизистой оболочки носа, крапивница, бронхиальная астма) — АСК
 - алопеция — *ибупрофен*
 - частота возникновения: *диклофенак* > *напроксен* > *пироксикам* > *ибупрофен* > *индометацин* > *кетопрофен*



ДРУГИЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ НПВС

- ◆ **Кардиоваскулярная токсичность:** ↑ АКД, ЧСС — *целекоксиб*, миокардиодистрофия — *бутадион*
- ◆ **Со стороны глаз:** помутнение роговицы, изменения полей зрения; токсическая амблиопия, неврит зрительного нерва (*ибупрофен*), ретино- и кератопатия вследствие отложения в сетчатке и роговице (*индометацин*)
- ◆ **Дегенерация хрящевой ткани**
- ◆ **Тератогенность** (АСК — расщепление верхнего неба плода (8–14 на 100 наблюдений); **фетотоксичность** (*индометацин* — преждевременное закрытие артериального протока с гиперплазией сосудов и гипертензией в малом круге кровообращения); **продолгование беременности и родов** (*индометацин* и др.))
- ◆ **Мутагенность** (↑ хромосомных aberrаций в лимфоцитах — АСК, *бутадион*) и канцерогенность (*амидопирин*)
- ◆ **Синдром Рея у детей** (тяжелая энцефалопатия с печеночной недостаточностью и летальностью более 50 %) — АСК



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НПВС

Препарат	Нежелательные эффекты			
	ЖКТ	Печень	Почки	Кровь
Бутадион	++	+++	+++	+++
Индометацин	+++	+++	+++	+++
Сулиндак	+	+	-	-
Ортофен	+	+	-	+
Ибупрофен	+	-	+	+
АСК	+++	+++	-	+
Кетопрофен	+	-	+	+
Пироксикам	+	-	+	+
Мелоксикам	-	-	-	-
Парацетамол	-	+++	+++	+
Кеторолак	++	++	++	-



ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НПВС

Достоверные

- Возраст больного (старше 65 лет)
- Наличие патологии ЖКТ в анамнезе
- Сопутствующие болезни и их лечение (АГ, сердечная, почечная, печеночная недостаточность + ингибиторы АПФ, диуретики)
- Прием НПВС в высоких дозах или использование сразу нескольких НПВС
- Длительное (> 3 месяцев) назначение НПВС
- Одновременное применение антикоагулянтов, глюкокортикоидов, иммуносупрессантов

Вероятные

- Наличие ревматоидного артрита
- Инфицирование *Helicobacter pylori* (?)
- Женский пол
- Курение, злоупотребление алкоголем





ОЦЕНКА ПОЛЬЗЫ / РИСКА ПРИ НАЗНАЧЕНИИ НПВС

- ◆ Определяется в каждом конкретном случае с выбором препарата с оптимальной эффективностью и длительностью действия (при болевом синдроме — длительного действия, для продолжительного лечения — короткого)
- ◆ Учет вероятности осложнений со стороны ЖКТ
- ◆ Необходимо выявить другие факторы риска и возможного взаимодействия лекарств
- ◆ При выборе обезболивающих рассматривать альтернативные средства
- ◆ Обязательно информировать больного о ПР назначаемого НПВС



ПРАВИЛА НАЗНАЧЕНИЯ НПВС

- ◆ **Индивидуализация выбора препарата:** анальгезирующий эффект (1-е часы) предшествует противовоспалительному (через 10–14 дней регулярного приёма, а при назначении напроксена или оксикамов ещё позднее — на 2–4-й неделе)
- ◆ **Дозировка** (нисходящий и восходящий методы)
- ◆ **Время приема:**
 - после еды; для получения быстрого анальгетического или жаропонижающего эффекта назначают за 30 мин до еды или через 2 ч после еды, запивая 1/2–1 стаканом воды; после приёма в течение 15 мин желательно не ложиться в целях профилактики развития эзофагита
 - по максимальной выраженности симптомов: при утренней скованности целесообразен более ранний приём быстро всасывающихся НПВС (напроксен-натрий, диклофенак-калий, «шипучий» аспирин, кетопрофен) или назначение длительно действующих препаратов на ночь

ПСИХОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Тема 12

ПСИХОДИСЛЕПТИКИ. НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛГЕТИКИ



КЛАССИФИКАЦИЯ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

- ◆ **Психодислептики:** психозомиметики, галлюциногены — ЛСД*, мескалин*, псилоцибин*, героин*, марихуана*; наркотические анальгетики (морфин и другие химгруппы)
- ◆ **Нейролептики:** производные фенотиазина, бутирофенона и др.
- ◆ **Транквилизаторы (анксиолитики):** типичные (производные бензодиазепаина) и атипичные (др. хим. групп)
- ◆ **Психоседативные:** бромиды, валериана, пустырник и др.
- ◆ **Антидепрессанты:** ингибиторы МАО; типичные — трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и др.
- ◆ **Психостимуляторы:** сиднокарб, кофеин, амфетамин*, кокаин*

* В медицинской практике не применяются



ИСТОРИЯ

V век до н. э. первые упоминания о снотворном маке



мак

III век ПАРАЦЕЛЬС описал до н. э. действие опия

1803 г. В. СЕРТЮРНЕР выделил в кристаллическом виде главный алкалоид опия, назвав его «морфин»



В. Сертюрнер

1915 г. синтезирован налорфин

1942 г. установлен его антагонизм к морфину

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛГЕТИКИ

Препараты, способные при резорбтивном действии подавлять внутрицентрального проведение боли, а при повторном применении вызывать психическую и физическую зависимость (наркоманию)

Источники

Опий (от греч. *opos* — сок) — высохший млечный сок мака снотворного (*Papaver somniferum*)

Алкалоиды опия

- Производные фенантрена: морфин, кодеин, тебаин
- Производные изохинолина: папаверин, нарцеин, наркотин



АЛКАЛОИДЫ

Щёлочеподобные вещества растительного происхождения, содержащие азот

- Твёрдые, бесцветные, горькие, оптически активные
- Алкалоиды-основания — плохо растворимы в воде, хорошо — в органических растворителях
- Соли алкалоидов — растворимы в воде и плохо — в органических растворителях

Реакции обезвреживания

- ✓ Танин, йодиды, тяжёлые металлы → осадок
- ✓ Перманганат калия → универсальный окислитель
- ✓ Раствор солей алкалоидов несовместим со щелочами → осадок



КЛАССИФИКАЦИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛГЕТИКОВ ПО ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ

◆ Производные фенантрена:

- *алкалоиды опия* — морфин, кодеин, омнопон
- *синтетические аналоги* — этилморфин, бупренорфин, нальбуфин, налорфин, налоксон, налтрексон

◆ Бензоморфаны — пентазоцин

◆ Морфинаны — буторфанол

◆ Производные фенилпепиридина — промедол, фентанил, просидол, дипидолор, лоперамид (имодиум)

◆ Производные гептанона — метадон, пальфиум

◆ Разных химических групп — трамадол и др.





КЛАССИФИКАЦИЯ ПО СРОДСТВУ К ОПИАТНЫМ РЕЦЕПТОРАМ

◆ Агонисты:

- *сильные* — морфин, промедол, фентанил, метадон, просидол
- *слабые* — кодеин, омнопон

◆ Агонисты-антагонисты: бупренорфин, нальбуфин, налорфин, буторфанол, пентазоцин, трамадол, тилидин

◆ Антагонисты: налоксон, налтрексон



ФУНКЦИИ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Опиатные рецепторы (μ , κ , δ , ϵ , σ) — липопротеидные участки с высоким сродством к эндогенным пептидам (энкефалинам, эндорфинам) и наркотическим анальгетикам в мембранах нейронов, проводящих болевые импульсы

Функция	Рецепторы	Влияние агониста
Аналгезия: спинальная супраспинальная	$\mu_1, \kappa_3, \delta_1, \delta_2$ $\mu_2, \kappa_1, \delta_2$	↑
Психотомиметическая	κ	↑
Седативная	μ_1, κ	↑
Дыхание	μ_2	↓
ЖКТ	μ_2, κ	Обстипация
Диурез	κ_1	↑
Зрачки	μ_2	Миоз
Выделение гормонов: пролактин, соматотропин	μ_1, μ_2	↑

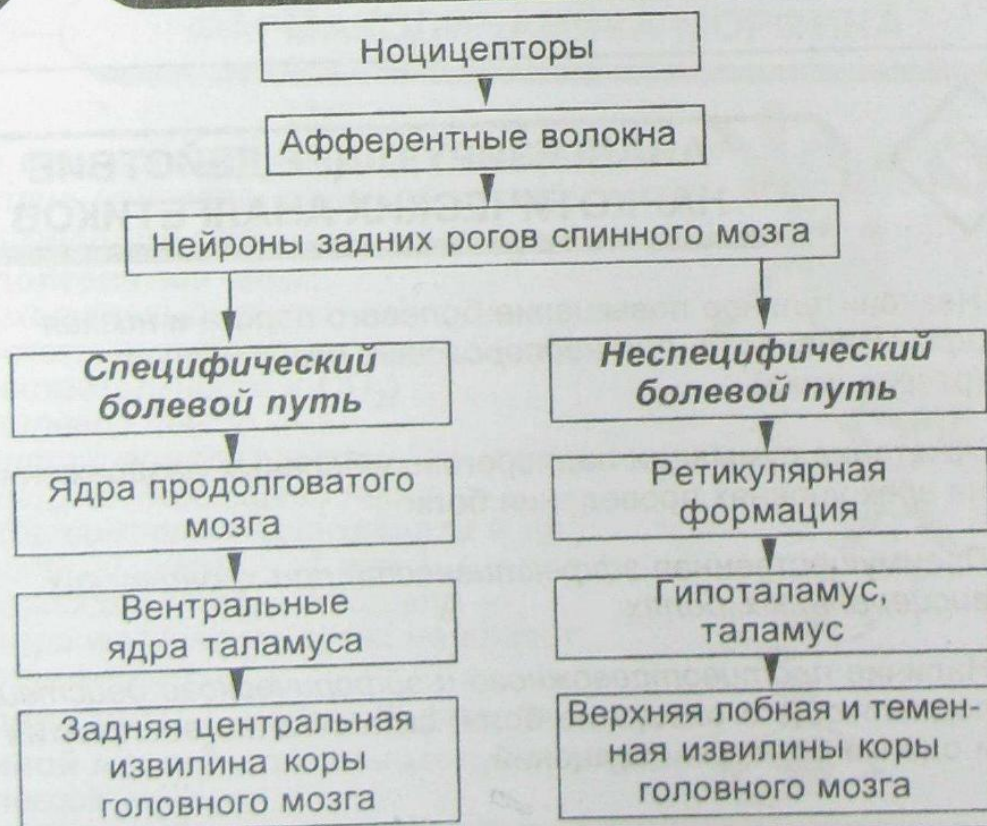


ФУНКЦИИ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Свойства	μ (мю)	κ (каппа)	δ (дельта)
Активация	Аналгезия, зависимость, эйфория, вегетативные ответы	Аналгезия, седация, миоз	Эмоции, судорожные реакции, вегетативные ответы
Активаторы: — эндогенные пептиды — наркотические анальгетики	β -Эндорфины, метэнкефалин Морфин, фентанил, промедол и др.	Динорфин, неоэндорфин Пентазоцин, бупренорфин и др.	Лейэнкефалин —

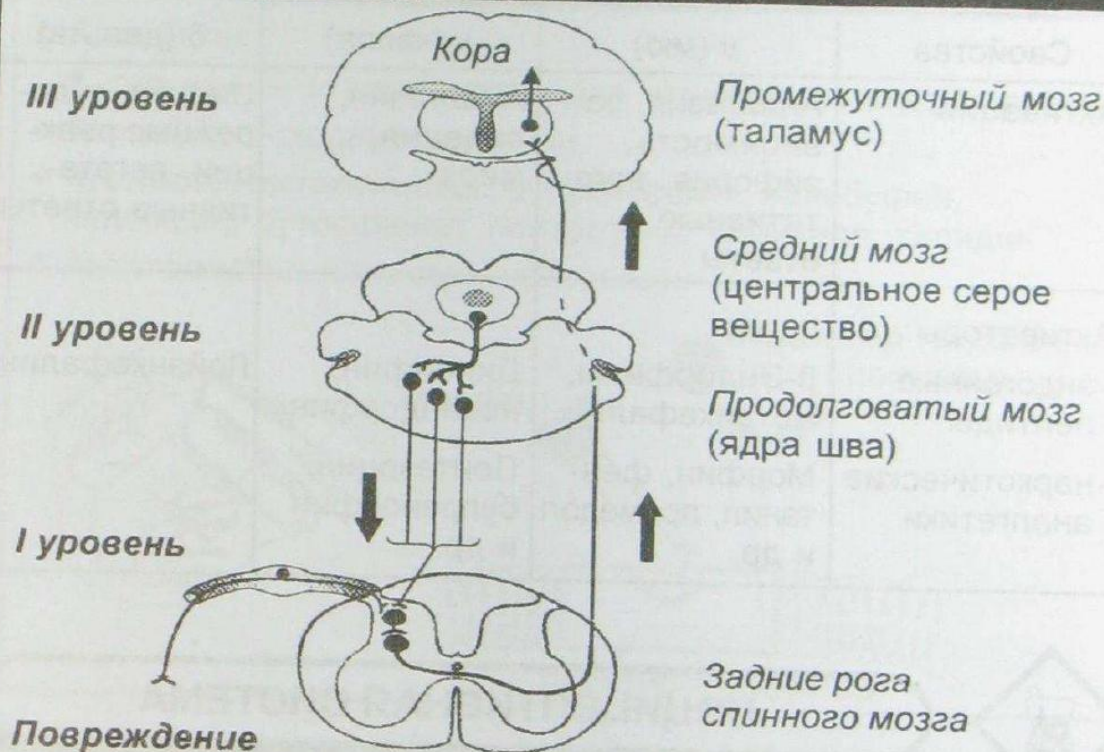


НОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА





ТОЧКИ ПРИЛОЖЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ МОРФИНА

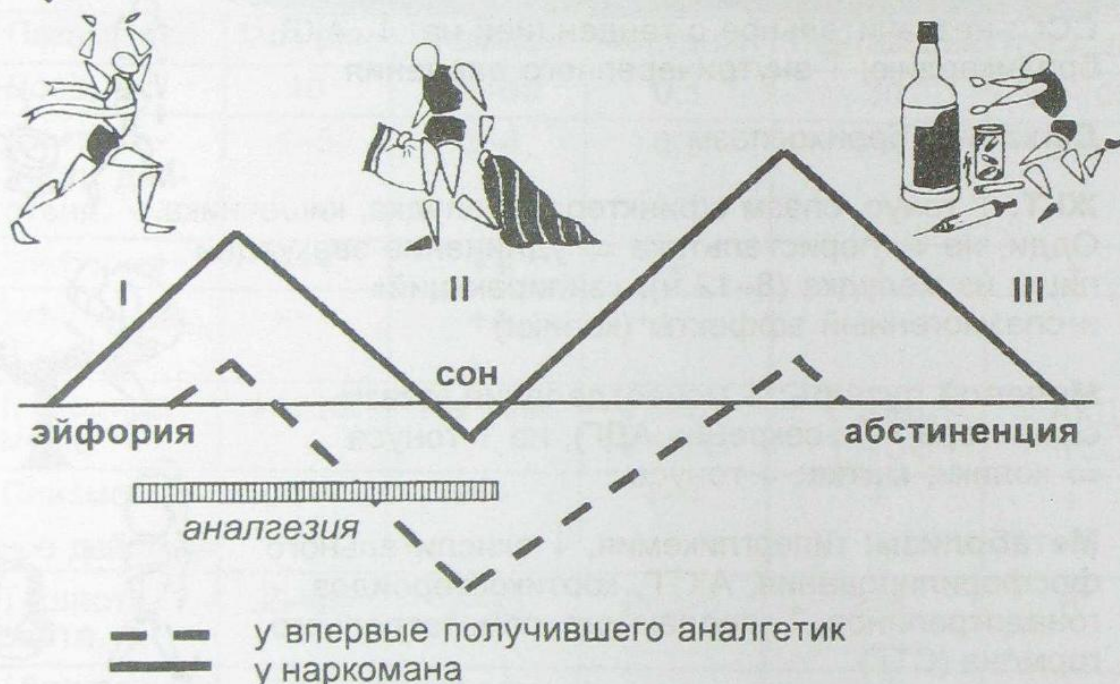


АНАЛГЕЗИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛГЕТИКОВ

- ◆ Незначительное повышение болевого порога и низкая эффективность при надпороговых раздражениях (разрез кожи)
- ◆ Угнетение суммации надпороговых болевых раздражений на всех уровнях проведения боли
- ◆ Преимущественная эффективность при хронических висцеральных болях
- ◆ Наличие противотревожного и эйфорического действия, подавляющего ожидание боли, сглаживание восприятия и оценки болевых ощущений



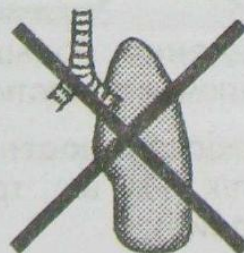
ФАЗЫ ДЕЙСТВИЯ МОРФИНА



ФАРМАКОДИНАМИКА МОРФИНА

ЦНС

- ◆ **Кора больших полушарий:** «мозаичное» действие (эйфория, седация, чуткий, поверхностный сон)
- ◆ **Продолговатый мозг:**
 - дыхательный центр — ↓ (уменьшение частоты и глубины дыхания, снижение чувствительности к CO_2)
 - кашлевой центр — ↓
 - центр терморегуляции — ↓ (гипотермия)
 - центр блуждающего нерва — ↑ (брадикардия, бронхоспазм и др.)
 - рвотный центр — ↑ или ↓
 - сосудодвигательный центр — в терапевтических дозах не влияет; в токсических — ↓
- ◆ **Средний мозг:** ↑ центра III пары (миоз)
- ◆ **Спинальный мозг:** ↑ спинальных сухожильных рефлексов





ФАРМАКОДИНАМИКА МОРФИНА

ССС: незначительное с тенденцией на ↓ АКД, брадикардию; ↑ внутричерепного давления

Дыхание: бронхоспазм

ЖКТ: ↑ тонус, спазм сфинктеров желудка, кишечника, Одди, но ↓ перистальтики ⇒ удлинение эвакуации пищи из желудка (8–12 ч), «запирающий» и спазмогенный эффекты (колики)

Мочевой пузырь: ↓ мочеотделения (спазм сфинктера + ↑ секреции АДГ), но ↑ тонуса ⇒ колики; **матка:** ↓ тонуса

Метаболизм: гипергликемия, ↓ окислительного фосфорилирования, АКТГ, кортикостероидов, гонадотропинов, ↑ пролактина, соматотропного гормона (СТГ)



ФАРМАКОКИНЕТИКА НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛГЕТИКОВ

Введение: большинство хорошо всасываются со слизистой оболочки полости рта, носа, ЖКТ

Биодоступность: подвергаются пресистемному метаболизму ⇒ п/к, в/м, в/в, трансдермальный (фентанил), пероральный (кодеин);

Связь с белками: 20–96 %

Распределение: сначала хорошо проникают в легкие, печень, почки, селезенку, затем в скелетную мускулатуру (резервуар), жировую ткань, ГЭБ, плаценту!

Биотрансформация: значительная часть метаболизируется в полярные неактивные соединения, эфиры (героин) гидролизуются до морфина и других соединений, часть (морфин и др.) конъюгирует с глюкуроновой кислотой, превращаясь в активные метаболиты!

Выведение: почками, частично с желчью. $T_{1/2}$ морфина — 4–6 ч!



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛГЕТИКОВ

Показатели	Морфин	Промедол	Фентанил	Пентазоцин	Трамадол
Доза, мг	10	20–40	0,1	30	50–100
Длительность действия, ч	4–5	3–4	0,5	2–3	3–5
Эйфория	+++	++	+	+	+
Угнетение дыхания	+++	++	++++	+	+
Гемодинамика	↓ ЧСС	Не изм.	↓ АКД, ↓ ЧСС	↑ АКД, ↑ ЧСС	↓ АКД, ↑ ЧСС
Спазмогенное действие	++++	++	+++	+	+
Тошнота, рвота, %	35–40	2–35	Редко	2–6	5
Абстиненция	+++	+++	++	++	+



ПРИМЕНЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛГЕТИКОВ

- ◆ Тяжёлые травмы и ожоги (*морфин, промедол, фентанил и др.*)
- ◆ Инфаркт миокарда и предынфарктное состояние (*фентанил и др.*)
- ◆ Отёк лёгких (*морфин, промедол*)
- ◆ Почечная и печёночная колика, острый панкреатит (*пентазоцин, промедол, фентанил, омнопон и др.*)
- ◆ Иноперабельные опухоли (*морфин, дипидолор, промедол и др.*)
- ◆ Премедикация и послеоперационном периоде (*морфин, пентазоцин, промедол, фентанил*)
- ◆ Нейролептаналгезия, атаралгезия (*фентанил*)
- ◆ Эпидуральная и спинномозговая аналгезия (*морфин*)
- ◆ Обезболивание родов (*пентазоцин, промедол*)



НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛГЕТИКОВ

- ◆ **Беспокойство, дрожание, гиперактивность** (при дисфории)
- ◆ **Угнетение дыхания**
- ◆ **Тошнота, рвота, обстипация, задержка мочи**
- ◆ **Постуральная гипотензия** (при гиповолемии),
↑ внутричерепного давления
- ◆ **Зуд в области крыльев носа, крапивница**
(при парентеральном введении)
- ◆ **Толерантность, в т. ч. перекрестная:** начинается после 1-й дозы; проявляется через 10 дней приема 10 мг 5 раз в сутки — ↑ дозы в 10–35 и более раз; быстрее развивается к анальгетическому, эйфоризирующему эффектам, ↓ дыхания (у наркомана при приеме 2 г морфина каждые 2–3 ч ↓ дыхания не происходит); затем к гипотензивному, антидиуретическому, рвотному; но не к миотическому, обстипационному, судорожному
- ◆ **Психическая и физическая зависимость** — наркомания



НАРКОМАНИЯ — ХРОНИЧЕСКОЕ ОТРАВЛЕНИЕ

- ◆ **Психическая зависимость:** эйфория, безразличие к окружающему, заторможенность приводят к неконтролируемому приему наркотика
- ◆ **Физическая зависимость:** спутник толерантности; главной целью становится снятие синдрома абстиненции (лишения)
- ◆ **Абстинентный синдром:** после отнятия наркотика
 1. *Острая фаза (7–10 дней):*
 - через 8–10 ч — слезотечение, зевота, ринорея, потоотделение
 - через 36–48 ч — беспокойный сон, слабость, озноб, «гусиная» кожа, тошнота, рвота, мышечные боли, произвольные движения, одышка, гипертермия, гипертензия, диарея
 2. *Затянутая фаза (26–30 недель)*
— гипотензия, брадикардия, гипотермия, мидриаз, ↓ дыхания
- ◆ **По мере прогрессирования болезни:** изменение психики (раздражительность, вялость, потеря чувства долга и собственного достоинства), потеря аппетита, нарушение кожной чувствительности, потоотделение и другие вегетативные расстройства



ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛГЕТИКОВ

- ◆ Детям до 1 года (морфин — до 3 лет)
- ◆ Беременность, период лактации
- ◆ Черепно-мозговые травмы, инсульты (провокация отёка мозга)
- ◆ Угнетение дыхания
- ◆ Кахексия
- ◆ Острые заболевания органов брюшной полости (до установления диагноза)
- ◆ Хронические болевые синдромы, за исключением опухолей



ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

- Спутанное сознание, кома
- Миоз, сменяющийся мидриазом
- Гипотермия
- Гипотония
- Дыхание поверхностное редкое (2–4 в минуту), переходящее в дыхание Чейна — Стокса
- Задержка мочеиспускания
- Сохранение спинальных сухожильных рефлексов (отличие от барбитуратов!)
- Ацидоз



**Смерть наступает от паралича
дыхательного центра!**