

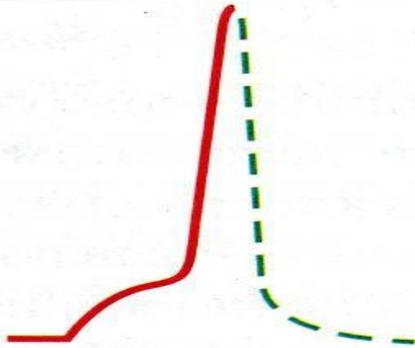
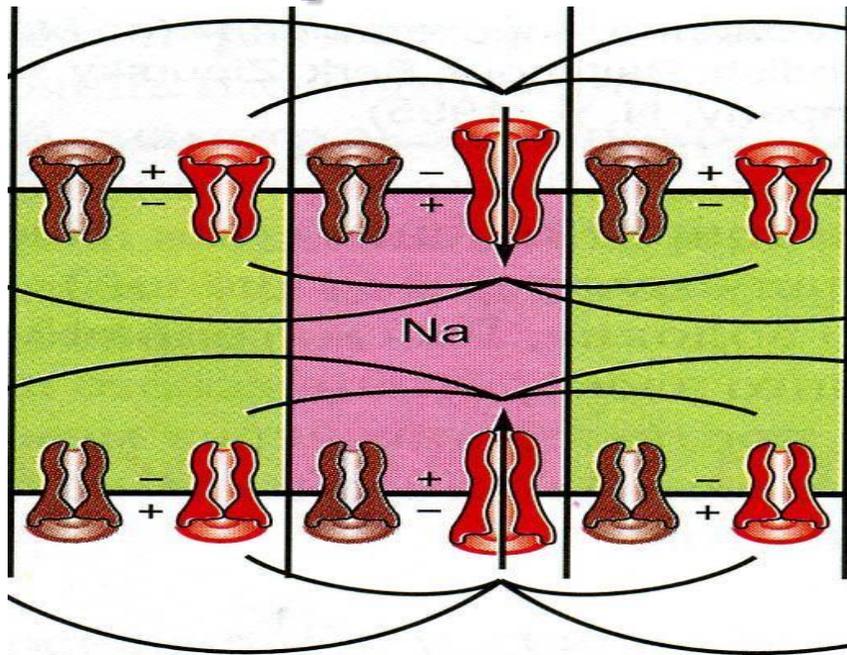


**Лекарственные средства,
влияющие на афферентную
часть рефлекторной дуги.
Местные анестетики.
Анальгетики.**

Афферентная иннервация

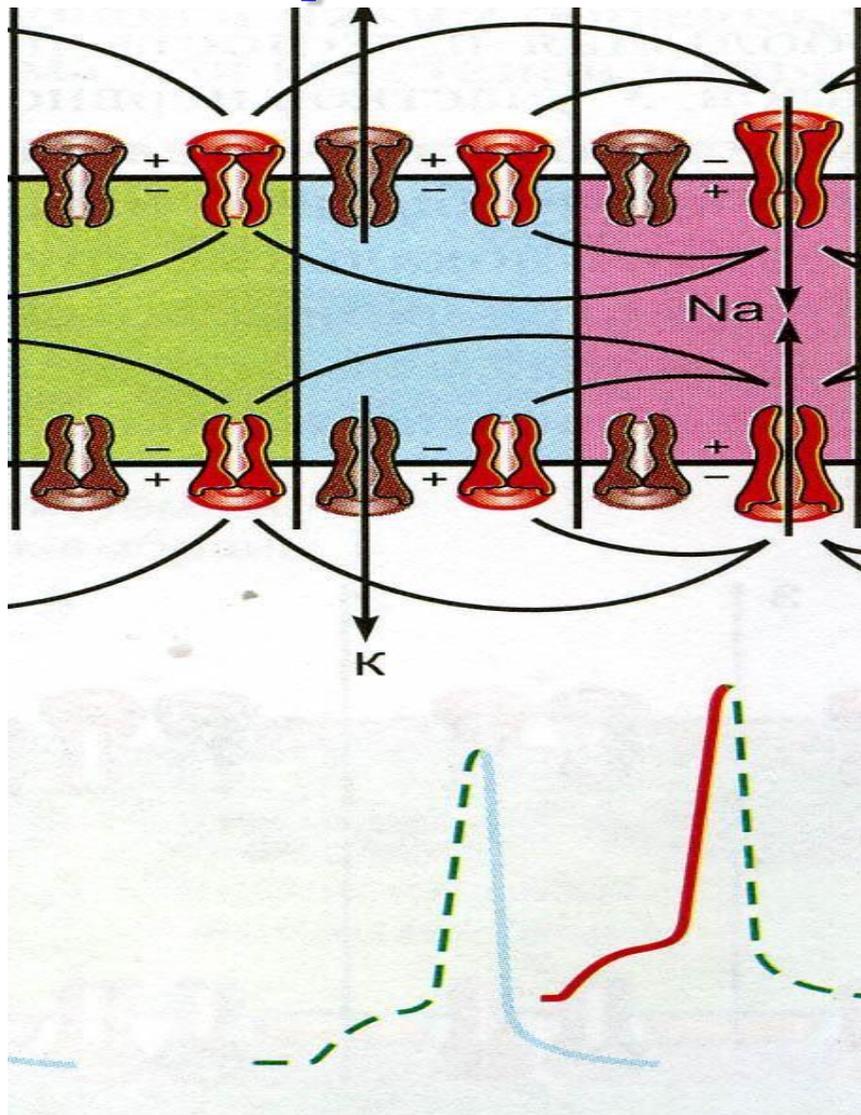
- **Аксоны первичных афферентных нейронов входят в состав периферической нервной системы и служат связующим звеном, с одной стороны, между окружающей средой и ЦНС, с другой стороны – между внутренней средой организма и ЦНС.**
- **Их окончания выполняют роль сенсорных рецепторов: экстеро-, интеро- и проприорецепторов.**

Передача сигнала по афферентному волокну



- Мембрана афферентного волокна содержит потенциалзависимые Na^+ и K^+ -каналы. Внешняя поверхность мембраны заряжена положительно, а внутренняя отрицательно.
- Нанесение раздражения приводит к открытию Na^+ каналов и входящему току ионов Na^+ , что ведет к изменению заряда на внутренней поверхности мембраны (деполяризация) и возникновению потенциала действия.

Передача сигнала по афферентному волокну



- Вследствие возникновения тока между деполяризованной и недеполяризованными частями мембраны происходит открытие Na⁺-каналов в сопряженных областях и распространение потенциала действия.
- На участке, где первоначально возникла деполяризация открываются K-каналы и возникает выходящий ток ионов K⁺ (реполяризация).

Классификация средств, действующих на окончания афферентных нервов

- **I. Угнетающие - вещества, подавляющие возбуждение рецептора и блокирующие проведение импульса по нервному стволу:**
 - **Местные анестетики (артикаин, лидокаин, новокаин и др);**
 - **Препараты, создающие механическую защиту рецепторов:**
 - **вяжущие (органические - танин, мараславин, отвар коры дуба и др., неорганические - сульфат меди, основной нитрат висмута, ацетат свинца и квасцы);**
 - **обволакивающие (слизи из крахмала, семян льна, лизоцим) и адсорбирующие (тальк, уголь активированный, энтеросорбент, полифепан, энтеросгель, энтегнин)**
 - **Мягчительные средства (глицерин, вазелин, ланолин)**

Классификация средств, действующих на окончания афферентных нервов

II. Стимулирующие - вещества, вызывающие возбуждение рецепторов :

- ❑ **раздражающие (раствор аммиака, ментол, перцовый пластырь, Финалгон, горчичная бумага и др.);**
- ❑ **стимуляторы дыхания рефлекторного действия (цититон, лобелина гидрохлорид);**
- ❑ **отхаркивающие средства рефлекторного действия (препараты ипекакуаны и термопсиса);**
- ❑ **горечи (настойка полыни), слабительные и желчегонные средств рефлекторного действия (магния сульфат).**

Определение МА

- **Местные анестетики** (от греч. anaesthesia - нечувствительность) в-ва, подавляющие возбудимость концевых пластинок чувствительных нервов и блокирующие проведение импульсов по нервным волокнам.
- Применяются для **анестезии** - обратимой утраты чувствительности тканей (в первую очередь болевой) на ограниченном участке тела.

Основные даты в истории

- Pravaz (1853) - изобретение полой иглы для инъекций;
- Niemann (1860), В.А. Анреп (1879), Koller (1884) - открытие и изучение местноанестезирующих свойств кокаина, который использовался в последствие для МА.
- Einhorn (1905) - синтез новокаина (прокаина) - использовался как основной анестетик более 50 лет;
- А.В. Вишневский (1923) – инфильтрационная анестезия;
- Lofgren (1943) - синтез лидокаина.

Общие требования к МА

- Большая широта терапевтического действия
- Отсутствие раздражающего действия на ткани в месте введения
- Быстрое развитие эффекта
- Достаточная продолжительность действия
- Не должны расширять кровеносные сосуды
- Медленное всасывание в месте введения (должны действовать местно, а не резорбтивно)
- Хорошая растворимость (для парентерального введения)
- Стойкость к стерилизации
- Хорошее проникновение через мембраны (для терминальной анестезии)

Механизм действия МА

- **Заключается в блокаде генерации и проведения нервного импульса за счет блокирования потенциалзависимых Na^+ каналов.**
- **Существуют два пути блокирования анестетиком канала: гидрофобный - через мембрану и гидрофильный - через внутреннюю пору канала, для препаратов с большей или меньшей липофильностью, соответственно.**

Последовательность выключения чувствительности



болевая
вкусовая
температурная
тактильная

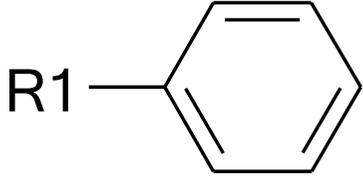
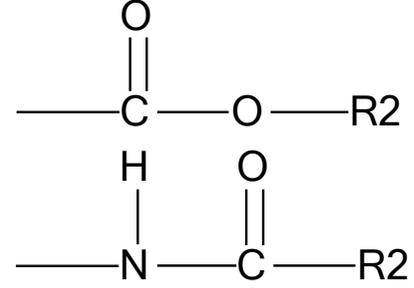
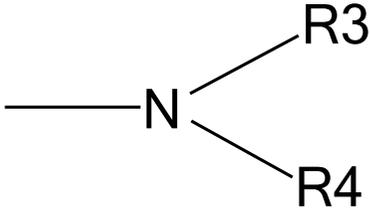
Зависит от восприимчивости к действию местных анестетиков различных типов первичных афферентных волокон:

- 1) тонкие немиелинизированные волокна типа С, проводящие болевую чувствительность;**
- 2) тактильные ощущения исчезают позже при блокаде миелинизированных волокон типа А;**
- 3) в последнюю очередь блокада двигательных волокон.**

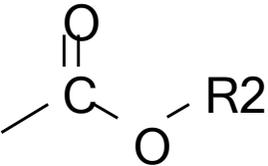
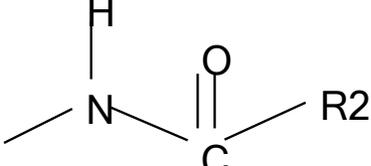
Фармакокинетика МА

- **Определяющие всасывания и развития системных эффектов:**
 - **Физико-химические свойства МА (константа диссоциации, липофильность, связь с белками плазмы)**
 - **Дозировка**
 - **Путь введения**
 - **Наличие или отсутствие вазоконстрикторов**
 - **Собственные сосудосуживающие свойства МА**
 - **Патофизиологические факторы**
- **МА обычно комбинируют с адреналином (1:100 000 или 1:200 000) или другими вазоконстрикторами**
- **Вазоконстриктор:**
 - **Замедляет всасывание в месте введения**
 - **Снижает концентрацию МА в плазме**

Химическая структура местных анестетиков

Липофильный центр	Промежуточная цепочка	Гидрофильный центр
 <p>Ароматическая группа или тиофеновое кольцо</p>	 <p>Эфирная или амидная связь</p>	 <p>Аминогруппа</p>
<ul style="list-style-type: none">▪ координирует пассивную диффузию через мембрану нервного волокна	<ul style="list-style-type: none">▪ стойкость▪ продолжительность действия (чем меньше радикалов у С, тем длительнее действие)	<ul style="list-style-type: none">▪ растворимость в воде▪ взаимодействие с белком-рецептором

Классификация МА по химической структуре

Сложные эфиры		Амиды	
			
бензойной кислоты	пара-амино-бензойной кислоты	производные ксилидина	производные тиюфена
Тетракаин (Дикаин)	Прокаин (Новокаин) Бензокаин (Анестезин)	Лидокаин Мепивикаин Тримекаин Бупивакаин Бумекаин Ропивакаин	Артикаин (Септонест, Убистезин, Ультракаин и др.)

Биотрансформация МА

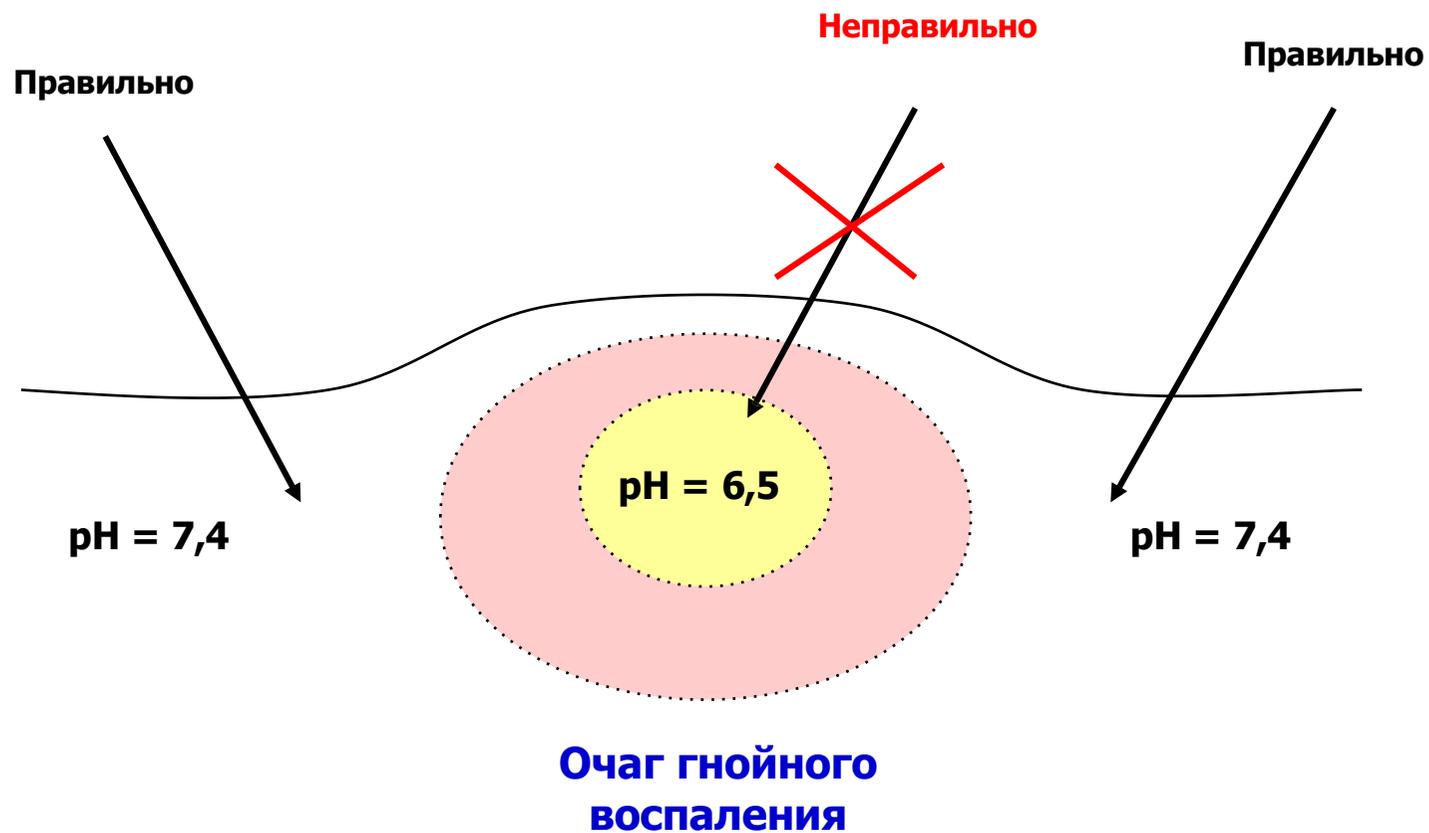
- **Эфиры быстро гидролизуются эстеразами плазмы крови, тканей и печени**
 - **Небольшой $T_{1/2}$ – около 1-2 ч**
 - **Новокаин гидролизуется до *p*-амино-бензойной кислоты – предшественника фолиевой кислоты – уменьшение антибактериального эффекта сульфаниламидов**

- **Амиды метаболизируются микросомальными ферментами печени путем гидролиза**
 - **Действие более продолжительное**

Химические аспекты

- Азот в аминогруппе делает все МА слабыми основаниями (типичный рК уровень 8-9) – плохо растворимы в воде
- МА используются в виде водорастворимых солей – слабые кислоты
- Для развития МА эффекта в месте введения должен произойти гидролиз соли - диссоциация
- Диссоциация легче происходит в тканях с нормальным рН 7,4 - от МА освобождается свободное основание - возникает эффект
- В кислой среде МА действуют плохо

Зависимость МА эффекта от pH тканей



Классификация МА по длительности действия

Группа	Препараты	Длительность анестезии, мин	
		Без вазоконстриктора	С вазоконстриктором
МА короткого действия	Прокаин	15-30	30-40
МА средней продолжительности действия	Лидокаин	30-60	120-130
	Мепивакаин	45-90	120-360
	Тримекаин	45-90	120-240
	Артикаин	60	180
МА длительного действия	Бупивакаин	120-140	180-240

Виды анестезии

- **Терминальная (поверхностная, аппликационная) - сильные анестетики наносятся на слизистую или кожу. Предотвращается генерация потенциала действия в сенсорных рецепторах.**
- **Инфильтрационная – анестетик вводится послойно: в/кожно, п/кожно, в жировую клетчатку, в/м. Предотвращается как генерация потенциала действия в сенсорных рецепторах, так и его проведение по афферентному волокну.**
- **Проводниковая (туберальная, инфраорбитальная, мандибулярная, торусальная) - анестетик вводится в параневральное пространство - анестезия области, которую иннервирует данный нерв. Предотвращается проведение потенциала по афферентному волокну.**
- **Спинальная – введение анестетика в спинномозговой канал - эпидуральная (до dura mater), субдуральная (под dura mater) – разновидность проводниковой анестезии. Предотвращается проведение потенциала на уровне рогов спинного мозга.**
- **Региональная – введение анестетика в вену конечности при одновременном наложении жгута выше места введения.**

Классификация местных анестетиков по применению

- **Препараты для терминальной анестезии**
 - Тетракаин, Анестезин, Бумекаин
- **Препараты для инфильтрационной анестезии**
 - Артикаин, Тримекаин, Бупивакаин, Новокаин и др.
- **Препараты для проводниковой анестезии**
 - Артикаин, Тримекаин, Ропивакаин, Новокаин и др.
- **Препараты для спинномозговой анестезии**
 - Лидокаин (1%-2%), Тримекаин, Артикаин (2%), Бупивакаин (0,25-0,75%)
- **Для всех видов анестезии (универсальный анестетик)**
 - Лидокаин

Токсические эффекты МА

- **Аллергические реакции**
 - Кожные сыпи, астма, анафилаксия
 - Чаще на эфиры – производные парааминобензойной кислоты
 - Аллергенность перекрестная
- **Местные проявления**
 - Отечность, покраснение, дерматиты, редко - некроз
- **Системная токсичность - редко**
 - **ЦНС**
 - Возбуждение ЦНС - беспокойство, тремор, редко - тонико-клонические судороги
 - При увеличении дозы МА сменяется угнетением – сонливость, бледность, помутнение в глазах
 - В последующем – развитие угнетения дыхания
 - **Сердечно-сосудистая система (чаще в высоких дозах, когда эффекты ЦНС очевидны)**
 - Угнетение функций миокарда (снижение проводимости, сократимости, (дозозависимое), возбудимости), вазодилатация, снижение АД
 - Уменьшение сократимости – связано с блокадой Na^+ каналов
Антиаритмические эффекты лидокаина используются в медицине
- **Разные**
 - Антихолинергические эффекты и др.
 - Метгемоглобинемия

Вяжущие средства

- Их относят к противовоспалительным препаратам местного действия при воспалительных процессах на коже и слизистых
- На месте нанесения возникает уплотнение коллоидов (частичная коагуляция белков). При этом обр. защитная альбуминатная пленка, кот. предохраняет оконч. чувст. нервов от раздражения, чувство боли ослабевает
 - Органические – наиболее часто используются
 - Неорганические – редко (сульфат меди, висмута нитрат основной, ацетат свинца, алюминиевые квасцы)
- **Ряд Шмидеберга**
- последовательность солей металлов по изменению действия от вяжущего к прижигающему

Pb – Bi – Al – Fe – Zn – Cu – Ag - Hg

Обволакивающие и адсорбирующие средства

- **Обволакивающие вещества при нанесении на ткани образуют коллоидную пленку и защищают чувствительные нервные окончания слизистой от раздражения. На крупных коллоидных частицах адсорбируются молекулы раздражающих агентов**
 - **Используются в стоматологии - при лечении острых заболеваний слизистой оболочки рта, при нарушениях целостности слизистой и болевом синдроме**
 - **Адсорбирующие вещества наносят на воспаленные или поврежденные ткани в виде присыпок и пудр. Покрывая тканевую поверхность тонким слоем, они фиксируют на своих мелких частицах раздражающие вещества и таким образом механически защищают ткани от повреждения**
 - **В стоматологии применяются для приготовления стоматологических паст**
 - **Адсорбирующие средства затрудняют всасывание токсинов и уменьшают явления общей интоксикации – применяются для лечения отравлений алкалоидами, солями тяжелых металлов и др., при метеоризме, диспепсии, пищевых интоксикациях**
-

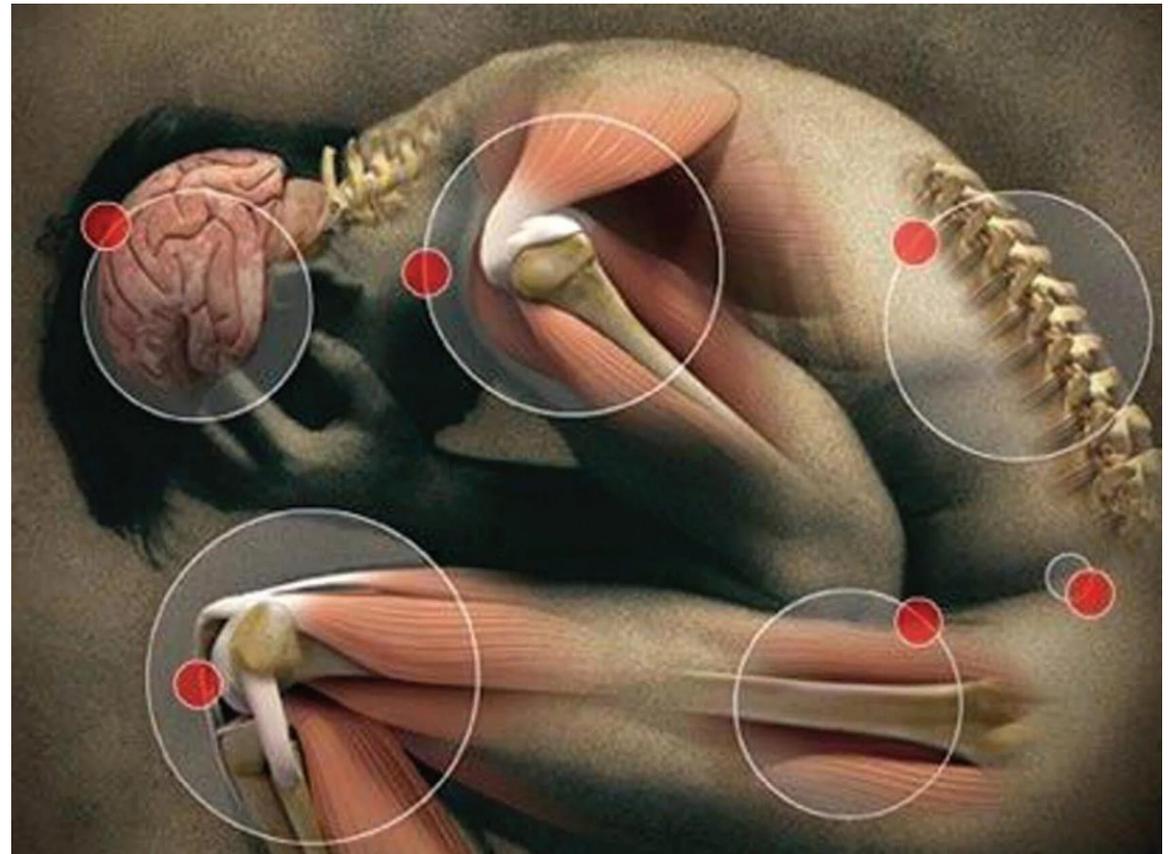
Мягчительные средства

- Жиры или жироподобные вещества: глицерин, вазелин, ланолин, персиковое, оливковое, подсолнечное и льняное масло, винилин
- Повышают эластичность слизистых оболочек и кожи
- Создают на поверхности тканей защитную пленку, которая предохраняет их от раздражения и способствует уменьшению воспалительного процесса.
- Винилин, кроме того, оказывает бактериостатическое и обволакивающее действие. Может применяться в чистом виде и 20—50% растворах в растительных маслах. Для приема внутрь при гастритах и язвенной болезни назначают в капсулах по 1,4 г.
- В стоматологической практике мягчительные средства используют в качестве основы для получения мягких и жидких лекарственных форм при лечении стоматитов, гингивитов и хейлитов различной этиологии



АНАЛЬГЕТИКИ

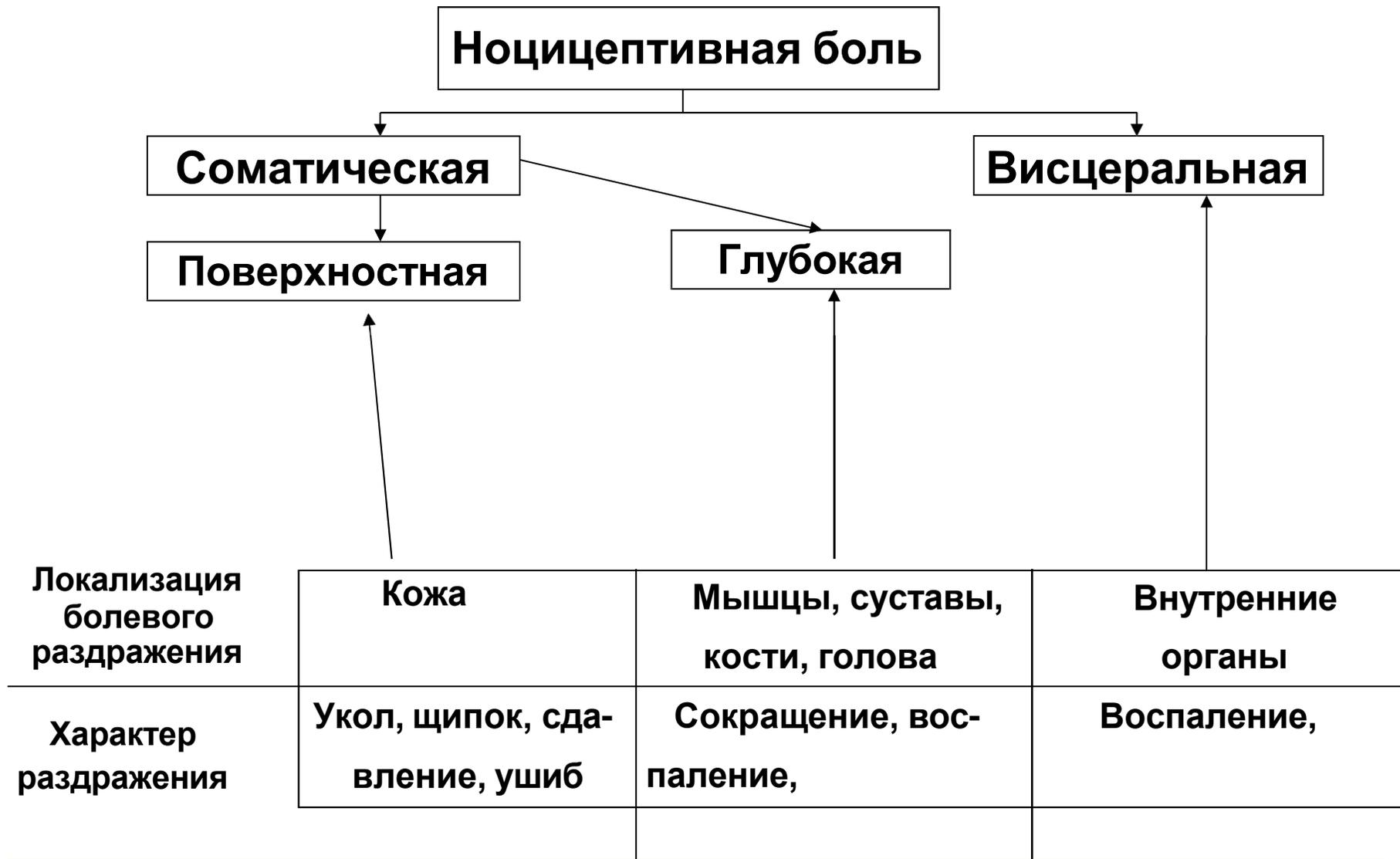
- **Боль - это неприятное сенсорное и эмоциональное состояние, обусловленное действительным или возможным повреждающим воздействием на ткани.**



Классификация болевых синдромов



Классификация ноцицептивной боли по ее характеру и локализации



Анатомо-физиологические особенности ноцицептивной системы

- **Первичная боль (эпикритическая)**
- **Вторичная боль (протопатическая)**

Первичная боль

- Первичная боль в большинстве случаев соматическая поверхностная или глубокая, **имеет адаптационное значение**)
- Активирует воспалительные процессы, не нарушает трофику тканей, не вызывает их гипоксию, стимулирует пролиферативные процессы
- Короткий латентный период (0,1 с)
- **Хорошо локализована и детерминирована** по качеству (порез, укол, щипок и т.д.) с точной оценкой длительности и интенсивности ноцицептивного стимула
- Имеет **острый характер** и исчезает после прекращения действия раздражителя

Вторичная боль

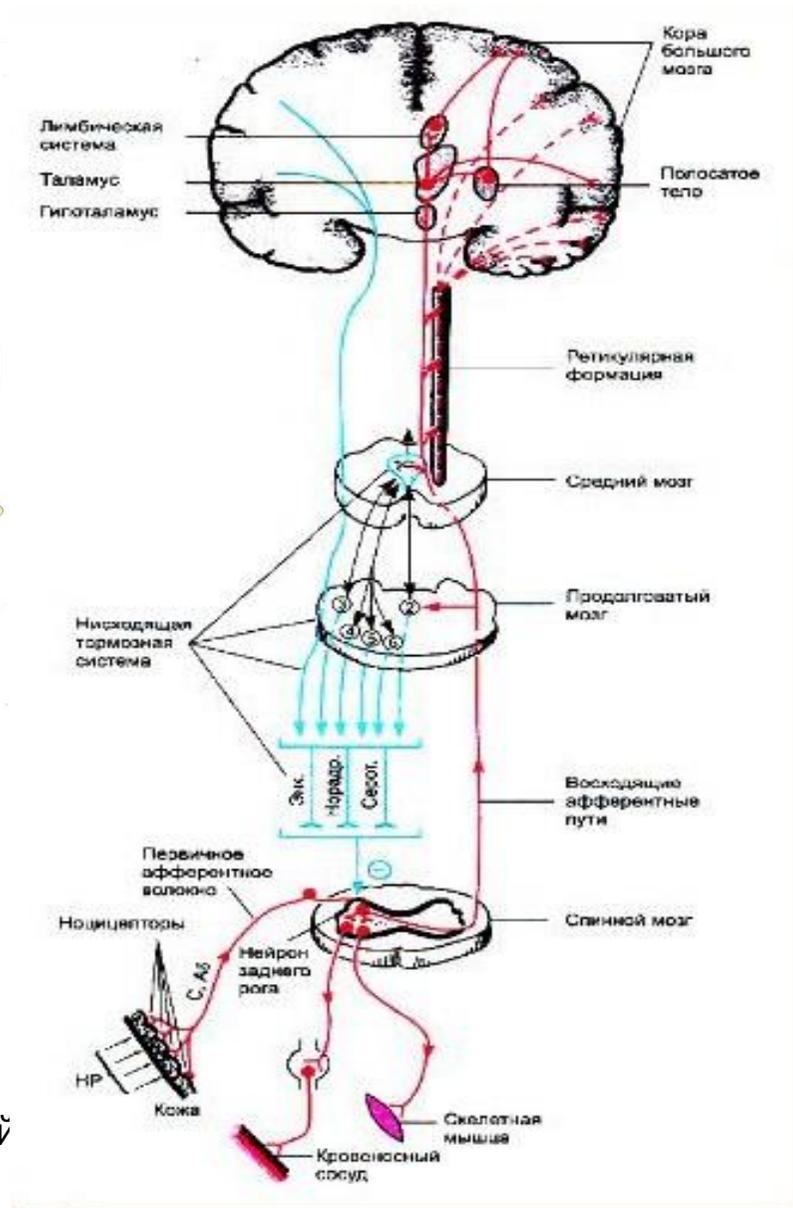
- Протопатическая боль в большинстве случаев **висцеральная, является дезадаптирующей, дезинтегрирующей в деятельности функциональных систем**
- Вызывает тоническое сокращение мышц, тормозит активность репаративных процессов, развитие коллатералей, приводит к гипоксии тканей, ацидозу, изменению трофики тканей
- Длительный латентный период
- **Плохо локализована и детерминирована по качеству, сопровождается висцеромоторными, эмоционально-аффективными и психическими проявлениями**
- Носит диффузный, тягостный характер (**ощущение тупой боли**), сохраняется после прекращения действия раздражителя

Пути проведения болевой чувствительности



Субъективное **восприятие боли зависит** не только от силы повреждающего воздействия, но и в значительной мере от **баланса активности систем ноцицепции и антиноцицепции**:

- Повышение функциональной активности ноцицептивной системы или снижение активности антиноцицептивной системы вызывает **уменьшение болевого порога**
- Снижение активности ноцицептивной системы при одновременном повышении активности антиноцицептивной системы обеспечивает **повышение болевого порога**



Значение надсегментарных структур ЦНС в проведении вторичной боли

- Надсегментарные структуры ЦНС – кора, лимбическая система, ствол-о-диэнцефальные образования формируют мотивационно–аффективные, вегетативно-гуморальные, когнитивные компоненты болевого поведения
- Ноцицептивная информация на уровне ствола мозга (**ретикулярная формация**) определяет гемодинамические, вегетативные проявления боли и включает системные реакции (сосудодвигательные, дыхательные, гуморальные, поведенческие)
- На уровне **гипоталамуса и образований лимбического комплекса** происходит формирование эмоциональных и поведенческих реакций, вегетативных и эндокринных сдвигов, сопровождающих боль
- **Таламус** – «**входные ворота**» и релейный центр для всей афферентной импульсации, поступающей от нижележащих отделов к коре головного мозга, выполняет функцию коллектора, где **собирается и анализируется сенсорная информация**

Значение надсегментарных структур ЦНС в проведении вторичной боли

Окончательный анализ поступающей ноцицептивной информации осуществляется корой теменных, лобных и височных долей

- **соматосенсорная кора осуществляет пространственно-временной анализ болевой информации**
- **фронтальные отделы коры**
- **обеспечивают когнитивные и поведенческие компоненты** интегративной реакции на боль
- **участвуют в формировании мотивационно-аффективной оценки болевого ощущения**
- **височные отделы коры формируют сенсорную память** (оценка актуального болевого ощущения в сравнении с предыдущими)

Нейромедиаторные антиноцицептивные системы

Нисходящая тормозная система

- **Опиоидная**
 - Энкефалинергическая
- **Неопиоидная**
 - Норадренергическая
 - Серотонинергическая
 - Дофаминергическая
 - Холинергическая
 - ГАМК-ергическая

Гуморальные антиноцицептивные системы

- **Опиоидная**
 - Энкефалины, эндорфины, эндоморфины, динорфины и т.д.
- **Неопиоидная**
 - Пептиды и другие регуляторы

Фармакологические методы обезболивания

- Средства для общего обезболивания:
 - средства для наркоза (для ингаляционного и неингаляционного наркоза – фторотан, азота закись, гексенал и т.д.)
 - наркотические и ненаркотические (в том числе смешанного типа) анальгетики (морфин, промедол, парацетамол, трамадол и т.д.)
 - препараты разных фармакологических групп с анальгетической активностью (клофелин, карбамазепин и т.д.)

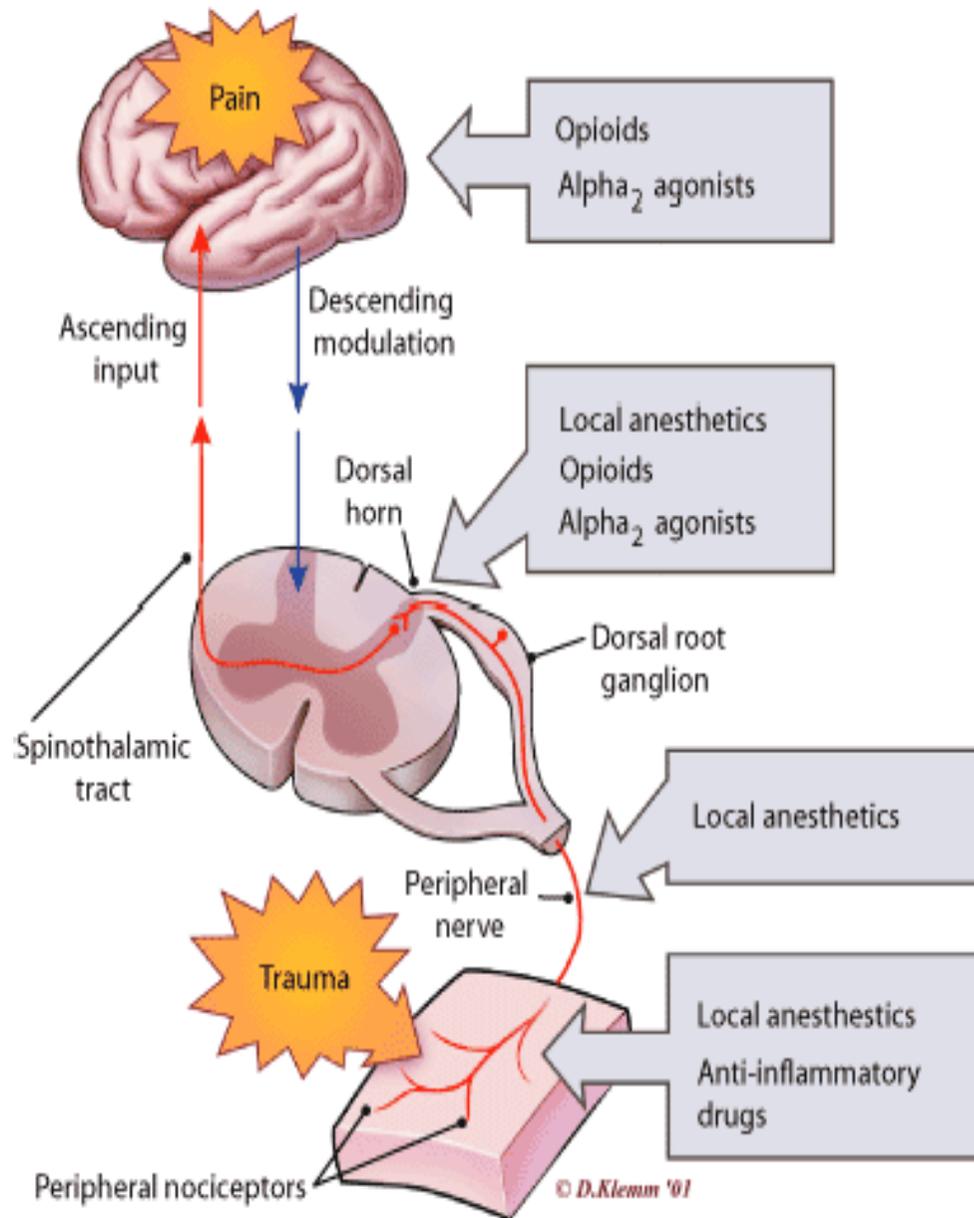
Фармакологические методы обезболивания

- Средства для местного обезболивания (местные анестетики)
 - новокаин, анестезин
- Средства комбинированного действия:
 - Нейролептаналгезия
нейролептик + наркотический анальгетик
(таламонал = фентанил + дроперидол)
 - Сбалансированная анестезия (атаралгезия)
анксиолитик + наркотический анальгетик
(сибазон + фентанил)
 - Диссоциативная анестезия (кетамин)*

* Кетамин вызывает общее обезболивание и легкий снотворный эффект с частичной утратой сознания, не вызывая хирургический наркоз, угнетает одни образования в ЦНС и не влияет/возбуждает другие, т.е. имеется определенная диссоциация в его действии

Анальгетики

- **обезболивающие ЛС резорбтивного действия**
- **избирательно подавляют болевую чувствительность**
- **не выключают сознание**
- **не угнетают другие виды чувствительности**



Классификация анальгетиков

I. Опиоидные (наркотические) анальгетики

- **Агонисты опиоидных рецепторов**
 - Морфина гидрохлорид*
 - Тримеперидина гидрохлорид* (Промедол)
 - Фентанил*
 - Суфентанил
- **Агонисты-антагонисты и частичные агонисты опиоидных рецепторов**
 - Пентазоцин
 - Налбуфин*
 - Бупрофанол*
 - Бупренорфин*

II. Неопиоидные препараты центрального действия с анальгетической активностью

- **Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики**
 - Производные парааминофенола
 - Парацетамол*

Классификация анальгетиков

- **Препараты из различных фармакологических групп с анальгетической активностью**
 - **Карбамазепин***
(противоэпилептическое средство)
 - **Клонидин*** (α_2 -адреномиметик, антигипертензивное средство)
 - **Амитриптилин*** (антидепрессант)
 - **Кетамин*** (антагонист NMDA-рецепторов, диссоциативная анестезия)
 - **Динитроген оксид*** (закись азота, средство для ингаляционного наркоза)
- **Анальгетики смешанного механизма действия (опиоидный и неопиоидный компоненты)**
 - **Трамадол***

Классификация опиоидных анальгетиков по химической структуре

- производные фенантрена
 - морфин (μ -рецепторы + + +; κ + + +; δ + + +);
 - налорфин (μ -рецепторы - ; κ + + +; δ -)
- производные пиперидина
 - промедол (μ -рецепторы + + ; κ + ; δ +)
 - фентанил (μ -рецепторы + + +; κ + ; δ +), суфентанил;
- производные бензоморфанов
 - пентазоцин (μ -рецепторы - ; κ + +)

Отличительные особенности наркотических анальгетиков

- **Высокая анальгетическая активность**
- **Влияние на психические функции**
 - эйфория, дисфория
- **Развитие толерантности при повторном применении**
- **Физическая зависимость**
 - компенсаторная адаптация в нейрональных сетях
 - новый уровень гомеостаза
- **Психическая зависимость**
 - Развивается чрезвычайно редко при лечении боли
- **Абстинентный синдром**
 - внезапное прекращение приема наркотического анальгетика
попытка организма восстановить новый уровень гомеостаза,
сформированный в условиях хронического употребления
опиоидных анальгетиков
- **Специфические антагонисты**
 - Налоксон, налтрексон

Показания к применению наркотических анальгетиков

- **Обезболивание**
- **Острые и хронические интенсивные боли различной этиологии травмы, ожоги, отморожения, инфаркт миокарда, перитонит, злокачественные новообразования, заболевания внутренних органов, послеоперационный период**
- **Премедикация**
- **Эпидуральная и субарахноидальная анестезия (морфин)**
- **Нейролептанальгезия (таламонал), атаралгезия**
- **Обезболивание родов (тримеперидин)**
- **Печеночные (бупренорфин), почечные колики, спастическая непроходимость (тримеперидин)**
- **Отек легких, острая левожелудочковая недостаточность (морфин, нейролептанальгезия)**
- **Шок (в комбинации с другими препаратами)**
- **Кашель**
- **подавление непродуктивного кашля (кодеин, этилморфин)**

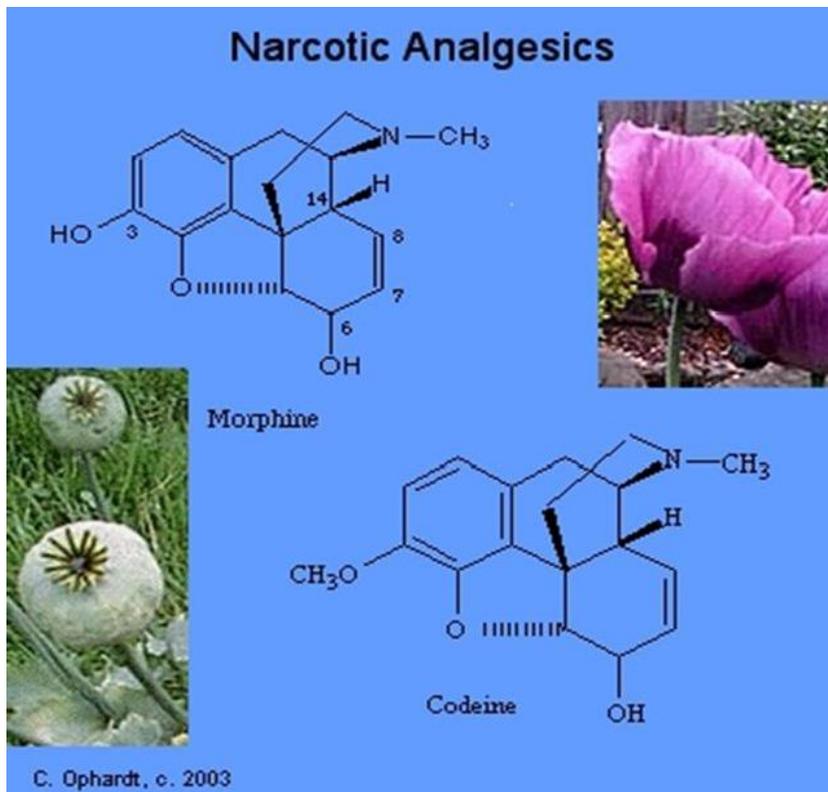
Природный источник опиоидных анальгетиков

Опий - высохший млечный сок мака снотворного (*Papaver somniferum*). Используется более 6000 лет. Впервые упоминается в клинописи Шумера (IV тыс. до н.э.). Действие опия на человека описал греческий врач Теофраст (372-287 гг. до н.э.). В средние века популярность опия как анальгетика возродили Парацельс (1493-1541) и Томас Сиденхем (1624-1689)



- **Опий содержит более 20 алкалоидов (20%) и балластные вещества (сапонины)**
- **Алкалоиды фенантренового ряда морфин—10%, кодеин— 0,5% (обладают анальгезирующей и противокашлевой активностью) тебаин – 0,2% (сырье для полусинтетических «опиоидов»)**
- **Алкалоиды изохинолинового ряда папаверин – 1%, носкапин – 6%, лауданозин (проявляют свойства миотропных спазмолитиков)**

Термины «опиаты» и «опиоиды»

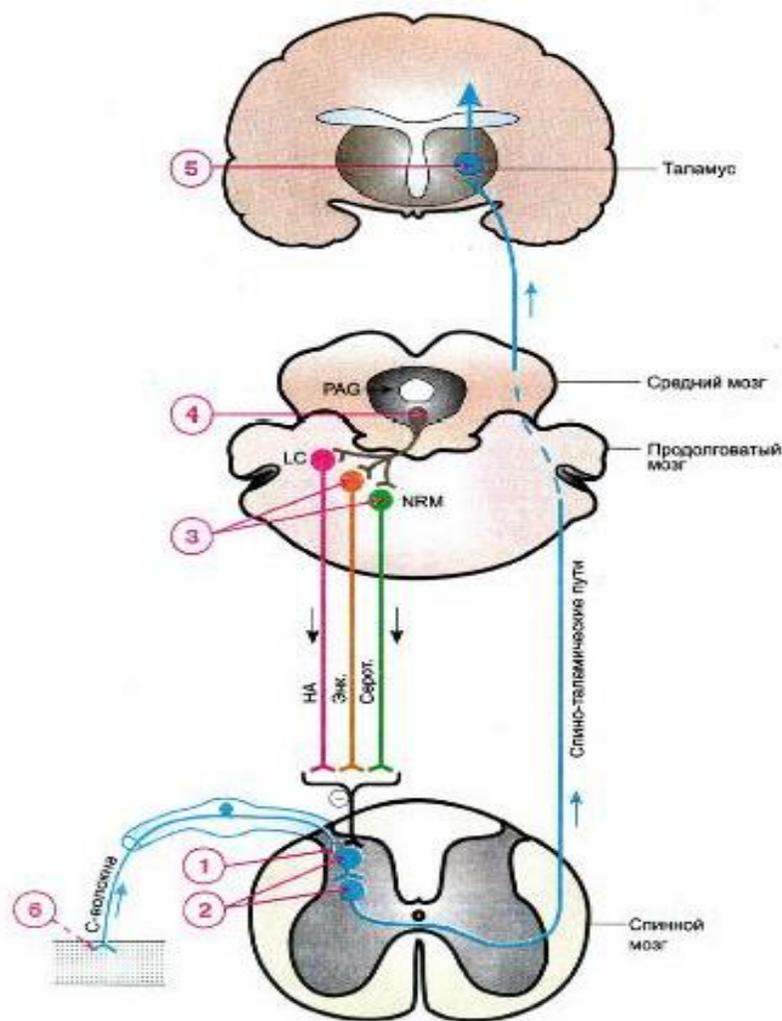


- Морфин выделен из опия в 1806 году ганноверским фармацевтом Сертюрнером, который назвал по имени сновидений Морфея, сына Гипноса (Morpheus, от греч. morphe – «форма», являлся в сноведениях в образах людей, животных, природных стихий)
- Вскоре были выделены кодеин (метилморфин; Робике, 1832) и папаверин (Мерк, 1848)

■ «Опиаты» - природные вещества, получаемые из опия (морфин, кодеин, омнопон)

■ «Опиоиды» - полусинтетические и синтетическипроизводные и аналоги

Возможные точки приложения действия морфина



Возможные точки приложения действия морфина. Анальгетический эффект морфина обусловлен его стимулирующим влиянием на опиоидные рецепторы на разных уровнях ЦНС: 1 — влияние на пресинаптические рецепторы первичных афферентов (приводит к снижению высвобождения медиаторов, например, субстанции P); 2 — влияние на постсинаптические рецепторы нейронов заднего рога спинного мозга, приводящее к угнетению их активности; 3, 4 — активация антиноцицептивной системы среднего и продолговатого мозга (центральное серое вещество, ядра шва) усиливает нисходящее тормозное влияние на проведение болевых импульсов в задних рогах спинного мозга; 5 — угнетение межнейронной передачи болевых импульсов на уровне таламуса; 6 — при воспалении — снижение чувствительности окончаний афферентных нервов. PAG — околотоводопроводное серое вещество; LC — голубое пятно; NRM — большое ядро шва; НА — адренергические волокна; Энк. — энкефалинергические волокна; Серот. — серотонинергические волокна; (—) — тормозное влияние.

Основные эффекты морфина (центральные)

❖ Угнетающие

- Подавление боли
- Седативный и снотворный эффекты
- Снижение секреции АКТГ, гонадотропных гормонов
- Угнетение центра терморегуляции
- Угнетение центра дыхания
- Угнетение кашлевого рефлекса
- Подавляет супраспинальные рефлексы

❖ Стимулирующие

- Эйфория
- Повышение продукции пролактина, СТГ, антидиуретического гормона
- Стимуляция центров глазодвигательных нервов (миоз)
- Стимуляция центра блуждающего нерва (брадикардия, бронхоспазм, выделение гистамина из тучных клеток)
- Стимуляция рецепторов пусковой зоны рвотного центра
- Усиление спинальных сухожильных рефлексов

Основные эффекты морфина (периферические)

❖ Угнетающие

- Угнетение проводимости миокарда (брадикардия)
- Угнетение моторики желудка и пропульсивной перистальтики кишечника
- Угнетение секреции желез желудка, поджелудочной железы, кишечника
- Снижение тонуса матки
- Снижение почечного кровотока

❖ Стимулирующие

- Повышение тонуса сфинктеров ЖКТ
- Повышение тонуса мышц кишечника
- Повышение тонуса сфинктера Одди
- Повышение тонуса мышц бронхов
- Повышение тонуса сфинктеров мочеточников и мочевого пузыря

Побочные эффекты морфина

- **Физическая и психическая зависимость**
- **Угнетение центра дыхания**
- **Ваготония**
- **Брадикардия, снижение АД**
- **Бронхоспазм**
- **Диспептические расстройства (тошнота, рвота, обстипация)**
- **Атония кишечника, холестааз**
- **Нарушение оттока мочи**

Тримеперидин (промедол)

- **Синтетический опиоид**, производное N-метилпиперидина, **полный агонист** опиоидных рецепторов
- В отличие от морфина:
 - **уступает морфину в 3-4 раза** по обезболивающему эффекту
 - стимулирует сократительную активность миометрия, **не препятствуя открытию шейки матки**, в меньшей степени угнетает дыхание у плода
 - оказывает **спазмолитический эффект** (препарат выбора при почечной колике)
- **Показания**
выраженный болевой синдром (травмы, злокачественные новообразования, послеоперационный период и др.), предоперационная подготовка, обезболивание родов, почечные, печеночные колики
- **Побочные эффекты**
 - N-деметилованный метаболит тримеперидина возбуждает ЦНС (галлюцинации, тремор, судороги)
 - тахикардия при в/в введении
 - тошнота, рвота, слабость, головокружение, возможно развитие зависимости

Фентанил

- **Синтетический опиоид**, производное фенилпиперидина, **агонист** опиоидных рецепторов
- **В отличие от морфина:**
 - **высоко липофильный**, быстро проникает в ткани мозга, действует **через 1-3 мин**, эффект **кратковременный (20-30 мин)** из-за перераспределения в жировое депо
 - по обезболивающей активности **превосходит морфин в 100-300 раз**
 - **выражено, но непродолжительно угнетает центр дыхания** (вплоть до остановки дыхания), **вызывает ригидность** дыхательной мускулатуры («деревянная грудная клетка»)
- **Показания**
премедикация перед хирургическими операциями, вводный наркоз, послеоперационная анестезия, нейролептанальгезия, хронические боли (трансдермальная система фентанила)

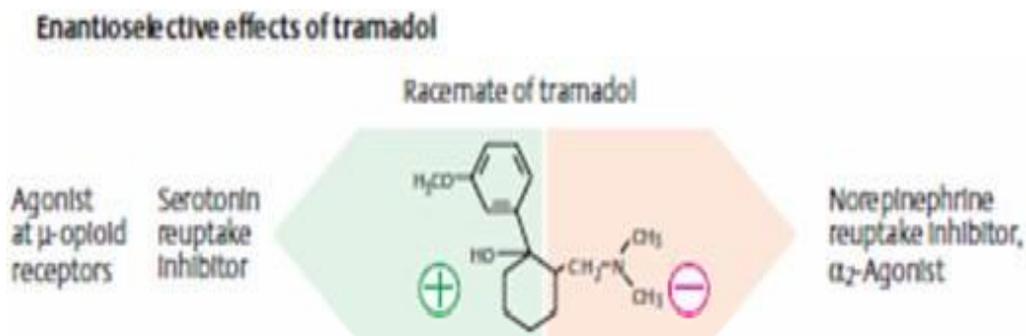
Бупренорфин

- **Парциальный мю-опиоидный агонист**
- **В отличие от морфина:**
 - по обезболивающей активности **превосходит морфин в 25-60 раз**
 - **низкая биодоступность** за счет интенсивного распада в печени при первичном пассаже через печеночный барьер (в/м, сублингвально)
- **сублингвальные лекарственные формы «Subutex», «Suboxone» (с налоксоном - снижение риска развития побочных эффектов и зависимости к бупренорфину)**
 - **однократный режим дозирования**
 - **начало действия через 30-60 минут**
 - **максимальный эффект через 120 минут** после приема сублингвальной дозы
- **Фармакодинамический мю-опиоидный эффект продолжается от 24 до 48 часов за счет длительной оккупации мю-опиоидных рецепторов**
- **Побочные эффекты**
 - **седация, тошнота, рвота, головокружение, головная боль, респираторная депрессия (реверсируется достаточно высокими дозами налоксона)**
 - **может вызывать синдром отмены при введении морфиноподобных агонистов, развиваться физическая зависимость**

Трамадол

- Трамадол 4-фенил-пиперидиновый аналог кодеина **неселективный агонист опиоидных рецепторов с наибольшим сродством к мю-рецепторам**

- не угнетает дыхание и кровообращение
- не нарушает моторику ЖКТ и мочевыводящих путей
- при длительном применении не вызывает зависимость
- стимулирует высвобождение норадреналина, серотонина (усиление нисходящих тормозных влияний)
- является агонистом α_2 -адренорецепторов
- влияет на ГАМК-ергическую передачу



- **Показания**

- согласно критериям *ВОЗ о трехступенчатой* терапии боли, находится на второй ступени (опиоид средней анальгетической потенции):
- купирование умеренных и сильных болевых синдромов различного генеза (при злокачественных опухолях, остром инфаркте миокарда, невралгиях, травмах), при противопоказаниях/отсутствии эффекта НПВС

Пролонгированные формы опиоидов

- Фентанил («Дюрогезик») ТТС 25 мкг/ч содержит 2,5 мг фентанила, ТТС 50 мкг/ч содержит 5 мг фентанила, ТТС 75 мкг/ч содержит 7,5 мг фентанила, ТТС 100 мкг/ч содержит 10 мг фентанила
- «Дюрогезик» выпускается в 4 модификациях различной силы действия, состав которых одинаков при расчете на единицу площади пластыря (10, 20, 30 и 40 см²) для высвобождения в системный кровоток 25, 50, 75 и 100 мкг фентанила в час, что составляет приблизительно 0,6, 1,2, 1,8 и 2,4 мг в сутки
- «Виргенех» 72-часовая трансдермальная форма обеспечивает постепенное высвобождение бупренорфина 35, 52,5 и 70 мкг/час, выпускается в Европе для лечения персистирующей боли

Антагонисты опиоидных рецепторов

- Налоксон, налтрексон - полные конкурентные антагонисты мю-, дельта- и каппа-опиоидных рецепторов, вытесняет агонисты из связи с ними

Имеют сравнительно высокое сродство к мю-рецепторам и меньший аффинитет к другим подтипам опиоидных рецепторов

- Налоксон
 - мало эффективен при приеме внутрь, имеет короткую продолжительность действия (1-2 часа в/в)
 - полностью устраняет эффекты морфина в течение 1-3 мин
 - вызывает абстиненцию у морфин-зависимых пациентов
 - при передозировке эффективно нормализует дыхание, сознание, величину зрачков, активность кишечника и т.д.
 - показания
 - острая интоксикация наркотическими анальгетиками (обычная доза 0,1-0,4 мг в/в)
- Налтрексон используется в комплексной терапии опиоидной зависимости после купирования абстинентного синдрома