



Введение в ЦНС. Психотропные средства. Анальгетики.

ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАКОЛОГИЮ ЦНС



Нейромедиаторы

- это вещества, образующиеся в пресинаптических нервных окончаниях,
- хранящиеся там в особых везикулах,
- выделяющиеся из нервных окончаний под действием нервного импульса в синапс,
- связывающиеся со специфическим рецептором на постсинаптической мембране и
- имеющие механизмы для быстрого удаления медиаторов из синаптической щели.

Нейромедиаторы

```
graph LR; A[Нейромедиаторы] --- B[ВОЗБУЖДАЮЩИЕ]; A --- C[тормозные]
```

The diagram illustrates the classification of neurotransmitters. A central green box labeled 'Нейромедиаторы' (Neurotransmitters) is connected by two lines to two separate boxes on the right. The top box is red and labeled 'ВОЗБУЖДАЮЩИЕ' (Excitatory), and the bottom box is blue and labeled 'тормозные' (Inhibitory).

ВОЗБУЖДАЮЩИЕ

тормозные

Основные нейромедиаторы ЦНС

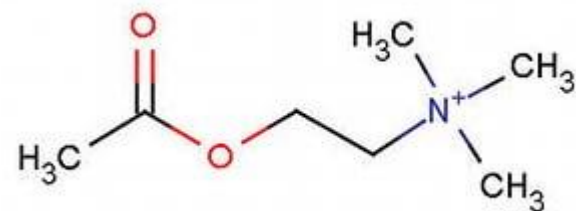
Аминокислоты

Медиатор	Типы рецепторов
ГАМК	GABA _A
	GABA _B
Глутамат, аспартат	AMPA
	NMDA



Ацетилхолин

Медиатор	Типы рецепторов
Ацетилхолин	M_{1-5}
	H_n, H_m



Биогенные амины

Медиатор	Типы рецепторов
Норадреналин	α_{1A-D}
	α_{2A-C}
	β_1 β_2 β_3
Дофамин	$D_1 - D_5$

Биогенные амины

Медиатор	Типы рецепторов
Гистамин	H ₁ H ₂ H ₃
Серотонин	5-HT _{1A-F} 5-HT _{2A-C} 5-HT ₃ 5-HT ₄₋₇

Пептиды

Медиатор	Типы рецепторов
Вазопрессин	V1 _{1A,B}
	V2
Тахикинины	NK1
	NK2
	NK3
Холецистокинин	ССК ₁
	ССК ₂

Пептиды

Медиатор	Типы рецепторов
Нейропептид Y	Y1, Y2, Y4-6
Опиоидные пептиды	μ
	δ
	κ
Соматостатин	Sst ₁
	Sst ₂
	Sst _{3,4}
	Sst ₅

Патологии ЦНС

- Многие заболевания ЦНС связаны с недостатком или избытком (абсолютного или относительного характера) того или иного медиатора.
 - недостаток ацетилхолина в ЦНС вызывает нарушение памяти и когнитивных функций;
 - недостаток дофамина в ряде зон головного мозга приводит к паркинсонизму, а его избыток – к шизофрении;
 - недостаток норадреналина может приводить к депрессии и т.д.

Нейротропные средства центрального действия

(влияют на психические функции, эмоции и поведение)

- Средства, угнетающего типа:
 - средства для наркоза, этанол, снотворные, седативные, транквилизаторы, нейролептики, противосудорожные, анальгетики
- Средства стимулирующего типа:
 - тонизирующие и адаптогены, аналептики, психостимуляторы, ноотропы, актопротекторы
- Антидепрессанты и соли лития



Снотворные

СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

**фармакологические вещества,
способствующие засыпанию и
обеспечивающие необходимую
продолжительность сна**

СОН

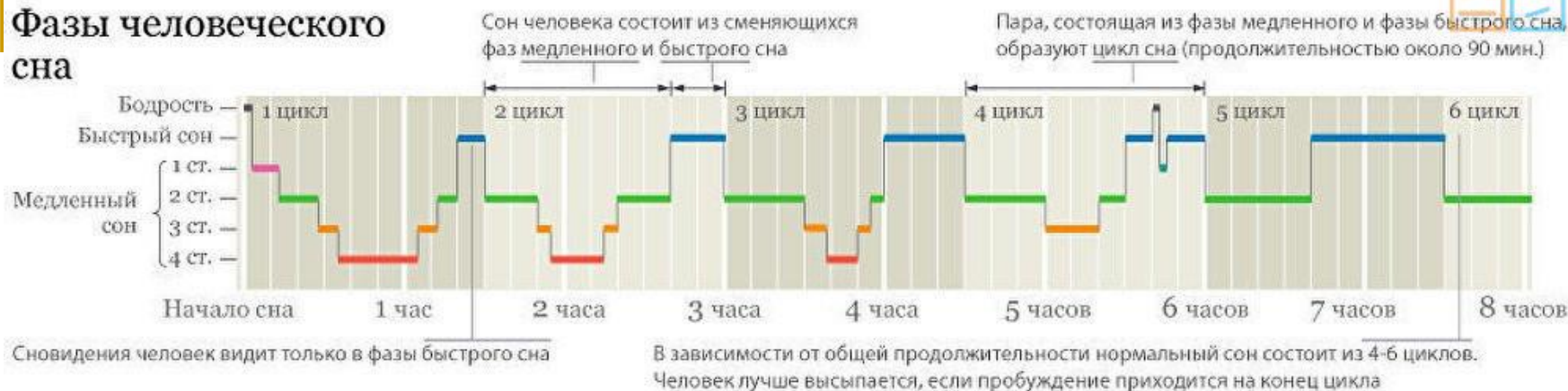
- ☐ **активный процесс, при котором функция гипногенных структур головного мозга повышена, а активирующей восходящей ретикулярной формации понижена**

НАРУШЕНИЯ СНА

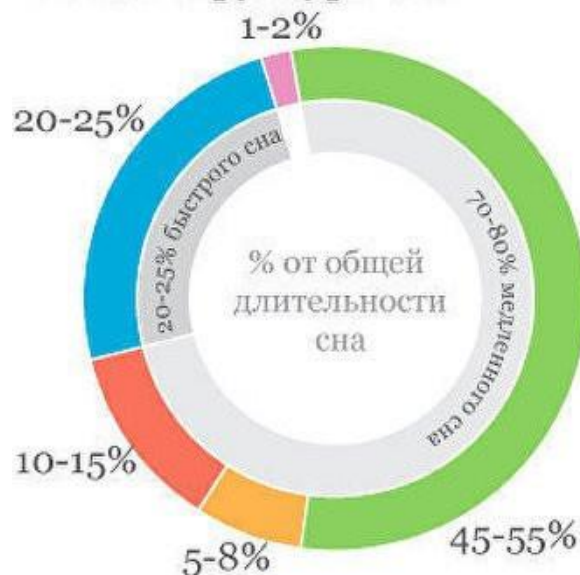
- ◆ **Эмоциональная (юношеская)** —
нарушен процесс засыпания
(неврастения, переутомление)
- ◆ **Старческая** — кратковременный сон
(2–5 ч), после чего больной не может
уснуть (склероз сосудов головного
мозга)
- ◆ **Патологическая** — нарушены фазы
и стадии сна (боль, невроз и пр.)

Что происходит с организмом человека во время сна

Фазы человеческого сна



Общая структура сна



Медленный сон

1 стадия

2 стадия

Быстрый сон

3 стадия

4 стадия

Фазы и стадии

Медленный сон: 1 стадия

Процесс засыпания: ощущение уплывания, порой прерывающееся вздрагиванием

Физиология



снижение мышечной активности



медленные движения глаз

Медленный сон: 2 стадия

Неглубокий сон. На эту стадию приходится больше половины общей продолжительности сна



замедление сердечного ритма
снижение температуры тела



дальнейшее снижение мышечной активности

Медленный сон: 3 и 4 стадии

Глубокий сон: основной физический отдых организма. При отсутствии глубокого сна человек просыпается разбитым



приток крови к мышцам



усиленная выработка гормона роста

Быстрый сон

Только в этой фазе человек видит сновидения. Функция быстрого сна до конца не ясна. Считается, что он нужен для упорядочивания информации в памяти

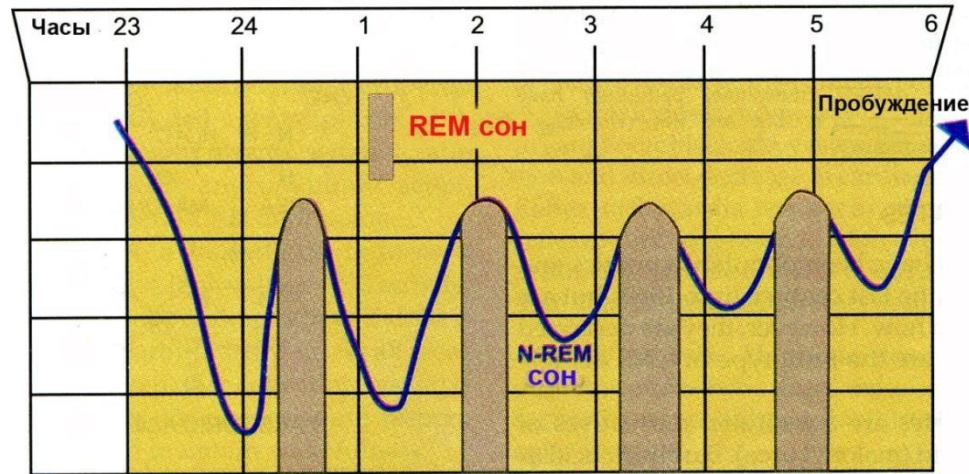


быстрые движения глаз («просмотр снов»)
повышение артериального давления



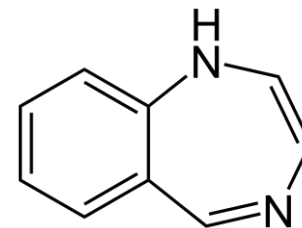
приток крови к головному мозгу
нерегулярная частота сердечного ритма и дыхания

НОРМАЛЬНЫЙ ЦИКЛ СНА



- Медленный сон (N-REM) - ↓ электрической активности мозга, пульса, дыхания, характерно проявление психической деятельности: разговор во сне, снохождение. Длится 60—90 мин и сменяется второй стадией.
- Быстрый сон (REM) - ↑ биоэлектрическая активность, пульс, дыхание, быстрые движения глаз, характерны сновидения. Длится около 20 мин и вновь сменяется стадией «медленного сна».
- При изменениях последовательности и продолжительности этих периодов сон становится неполноценным, возникают поведенческие и психические расстройства

КЛАССИФИКАЦИЯ



Агонисты бензодиазепиновых рецепторов

□ Производные бензодиазепина

- *средней продолжительности ($t_{1/2}$ =12-24 часа):*
 - Нозепам (Оксазепам, Тазепам), Темазепам (Рестроил), Нитразепам (Радедорм, Эуноктин), Алпразолам
- *длительного действия ($t_{1/2}$ =30-40 часов и более)*
 - Феназепам, Флуразепам (Далман), Диазепам (Сибазон, Седуксен)

□ Препараты разного химического строения (небензодиазепиновые)

- Золпидем
- Зопиклон (Имован)

КЛАССИФИКАЦИЯ

Снотворные средства с наркотическим типом действия

□ **Гетероциклические соединения -
*Производные барбитуровой кислоты***

- Этаминал-натрий
- Фенобарбитал

□ **Алифатические соединения**

- Хлоралгидрат

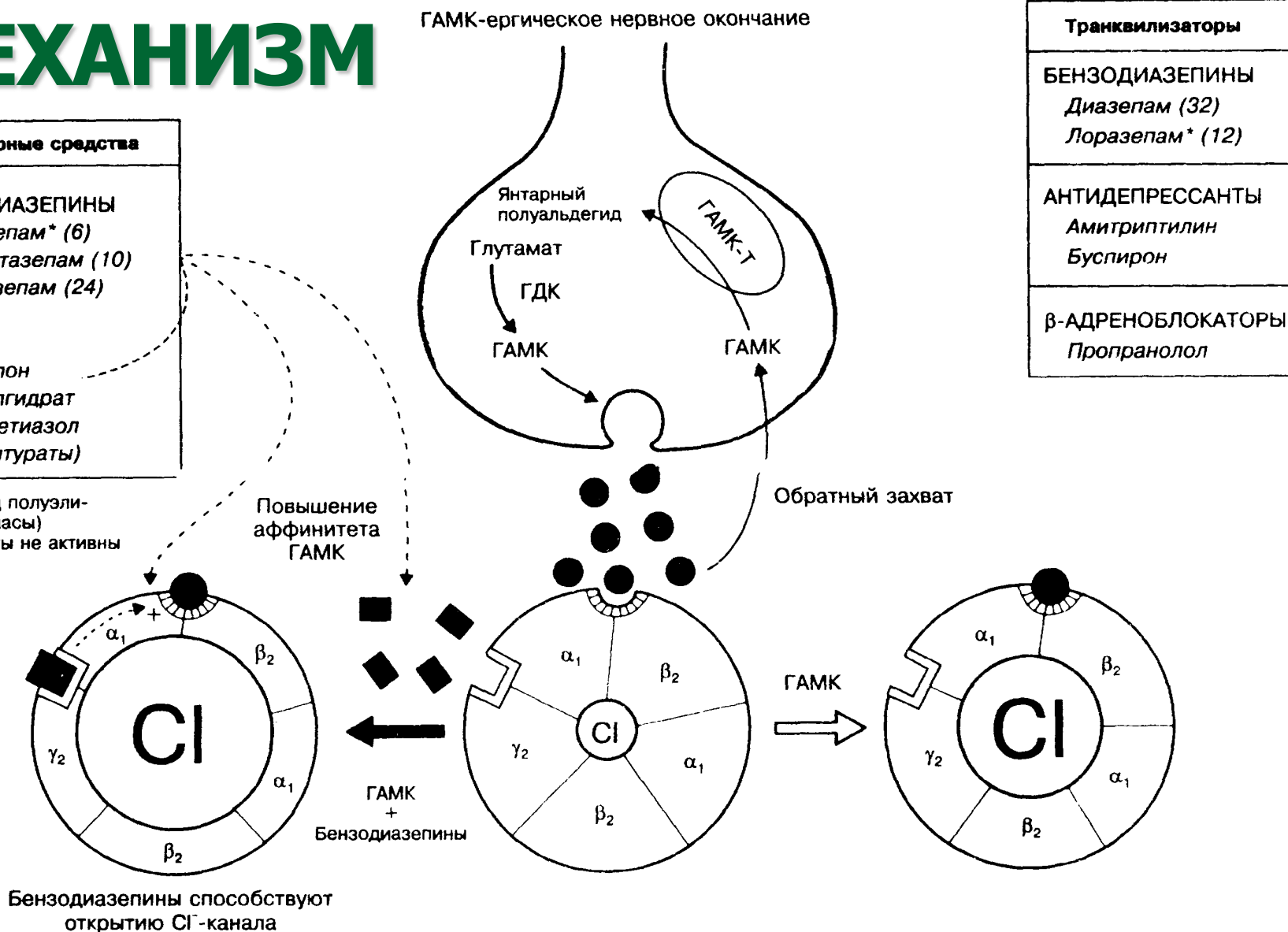
Препараты разных фармакологических групп.

- Димедрол
- Доксиламин (Донормил)
- Натрия оксибутират
- Мелатонин

МЕХАНИЗМ

Снотворные средства
БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ Темазепам* (6) Лорметазепам (10) Нитразепам (24)
ДРУГИЕ Зопиклон Хлоралгидрат Хлорметиазол (барбитураты)

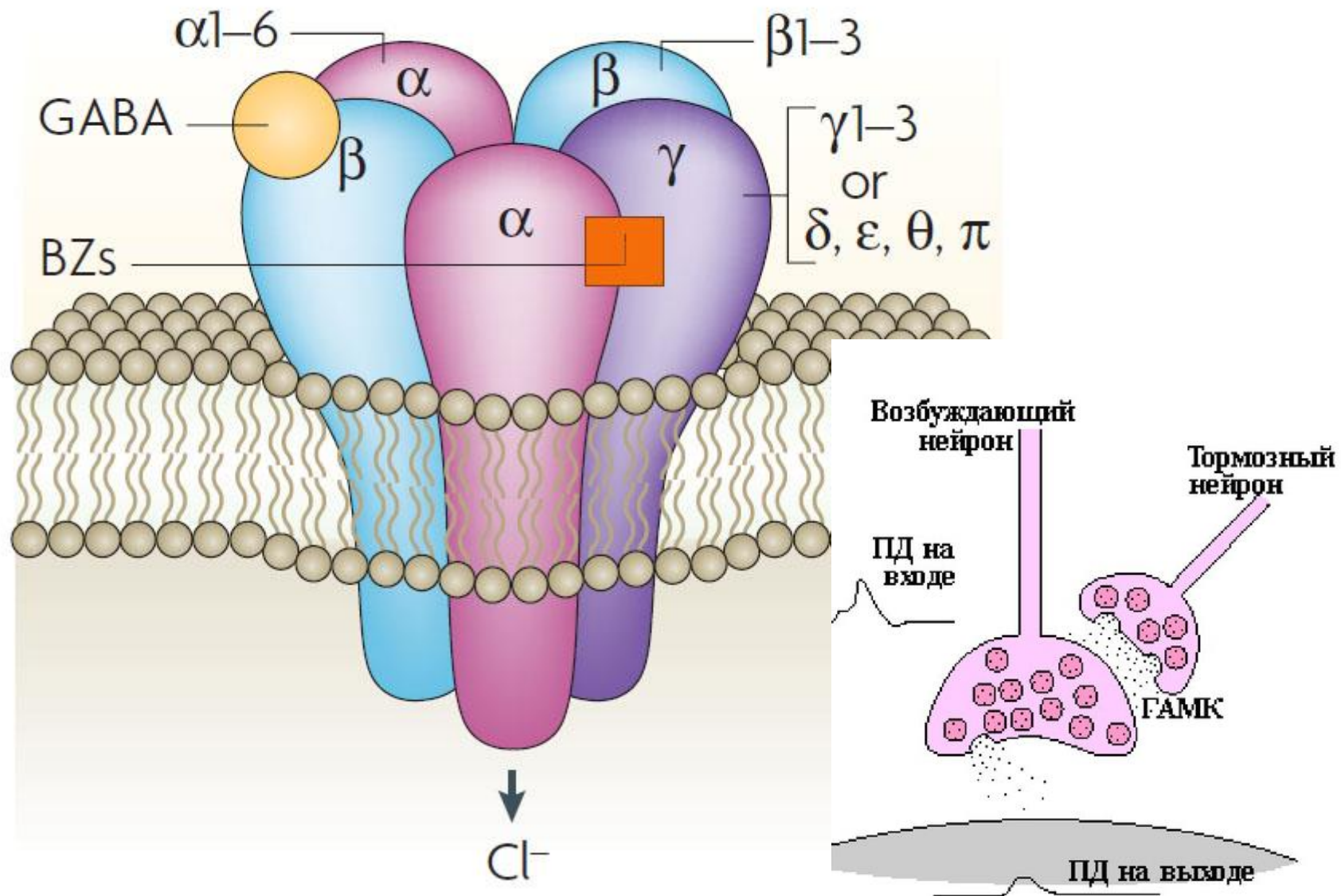
() = Период полуэлиминации (часы)
 * Метаболиты не активны



Транквилизаторы
БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ Диазепам (32) Лоразепам* (12)
АНТИДЕПРЕССАНТЫ Амитриптилин Буспирон
β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ Пропранолол

Бензодиазепины – увеличивают частоту открытия ионного канала
Барбитураты – увеличивают длительность открытия ионного канала

GABA_A receptor

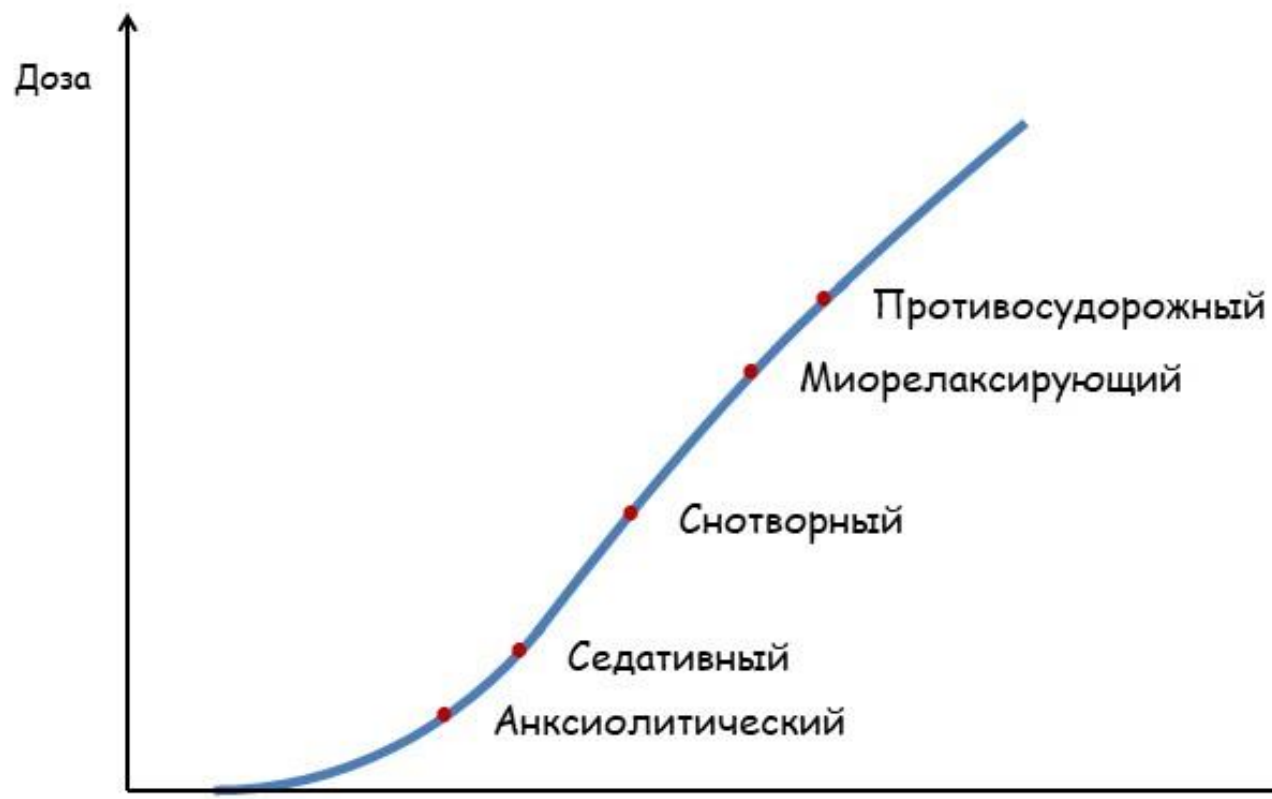


Бензодиазепины

*Нитразепам, феназепам, флунитразепам,
альпразолам, триазолам*

- ◆ Связываются с бензодиазепиновыми рецепторами, открывая хлорные каналы
- ◆ Повышается чувствительность ГАМК к ГАМК-рецепторам
- ◆ Усиливается влияния ГАМК в ЦНС (тормозящее)
- ◆ Подавляется активность лимбической системы
- ◆ Оказывают анксиолитический, седативный, снотворный, миорелаксанта́ный, противосудорожный эффекты

Фармакологические эффекты производных бензодиазепина в зависимости от дозы



Бензодиазепины

Влияние на структуру сна

- ◆ Сокращают процесс засыпания
- ◆ Увеличивают общую продолжительность сна
- ◆ Подавляют быструю фазу сна
- ◆ В доле медленного сна преобладает II (неглубокая) стадия за счет сокращения I, III и IV
- ◆ Уменьшают частоту и полноту пробуждений

Преимущества перед барбитуратами

- Менее выраженное подавление быстрой фазы сна
- Сон более поверхностный, чем при приеме барбитуратов, уменьшается вероятность апноэ и других осложнений

Барбитураты

Механизм действия

- ◆ Усиливают тормозное влияние ГАМК в ЦНС (воздействие на специфические барбитуровые рецепторы)
- ◆ Тормозят высвобождение возбуждающих медиаторов (глутаминовой, аспарагиновой кислот)
- ◆ Подавляют систему бодрствования — ретикулярную формацию среднего мозга (наступление сна)
- ◆ Угнетают гипногенную зону заднего мозга (быстрый сон)
- ◆ Сокращают процесс засыпания
- ◆ Увеличивают общую продолжительность сна
- ◆ Существенно изменяют структуру сна:
 - увеличивают долю медленного сна, вызывая дефицит быстрого сна
 - увеличивают II и III стадии за счет сокращения I и IV

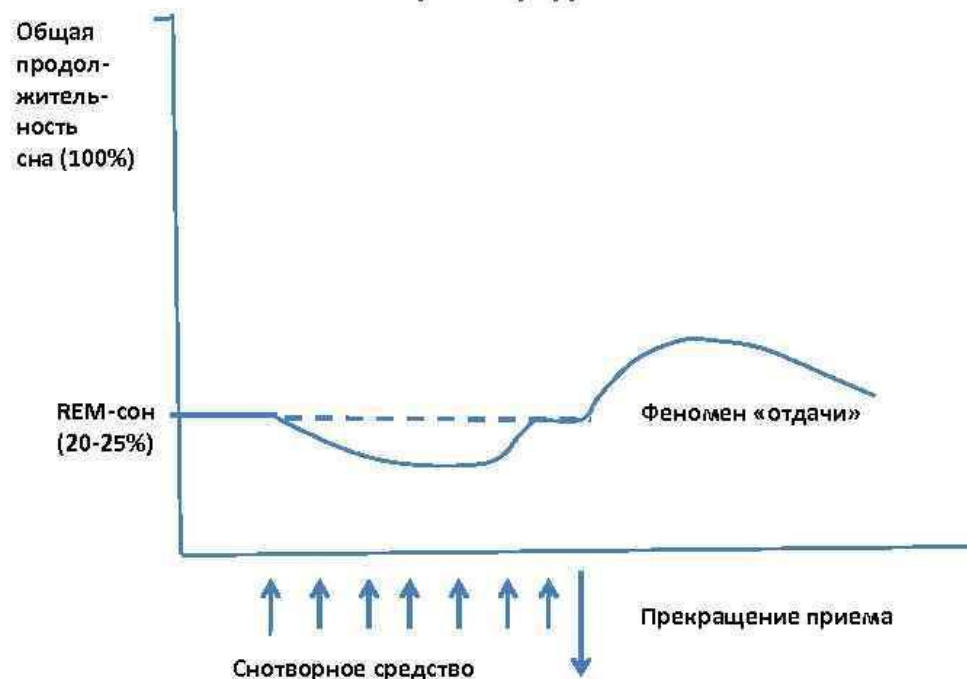
Побочные эффекты барбитуратов

- ◆ **Синдром «последствия»**
(апатия, сонливость, слабость)
- ◆ **Соматические и неврологические нарушения**
(апноэ, ↓ АКД, депрессии, нарушения координации, нейротрофическое поражение суставов, аллергические реакции)
- ◆ **Толерантность**
- ◆ **Синдром «отдачи»**
- ◆ **Лекарственная зависимость**
(физическая и психическая)
- ◆ **Ускоренный метаболизм других препаратов**

ВЛИЯНИЕ СНОТВОРНЫХ НА ФАЗЫ СНА

- ↓ фаза быстрого сна
- Наибольшее влияние оказывают барбитураты, в меньшей степени - бензодиазепины
- Не отмечено влияния у натрия оксипутирата и хлоралгидрата
- Отмена снотворных может сопровождаться феноменом «отдачи»
- выраженность зависит от дозы и срока применения.

Нарушение физиологической структуры сна при применении снотворных средств



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СНОТВОРНЫХ СРЕДСТВ - ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОДИАЗЕПИНА И БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

Параметры	Бензодиазепины	Барбитураты
Эффективность	++	+++
Нарушение структуры сна	+	+++
Широта терапевтического действия	значительная	малая
Привыкание	+	+++
Лекарственная зависимость	+	+++
Индукция микросомальных ферментов печени	+/-	+++
Кумуляция	+	++
Нарушение функций внутренних органов	+/-	++ (угнетают работу сердца, дыхание)
Наличие специфического антагониста	флумазенил	—

ПРИМЕНЕНИЕ СНОТВОРНЫХ СРЕДСТВ

- **Бессонница, в т.ч.**
 - затрудненное засыпание
 - ночные пробуждения
 - раннее пробуждение
 - преходящая, ситуационная и хроническая бессонница
- **Вторичные нарушения сна при психических расстройствах**



Нейролептики (антипсихотические средства)

НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- основное назначение - лечение психозов
- **Психоз** – расстройство психики, проявляющееся неадекватностью отражения реального мира с нарушением поведения, изменением психической деятельности, возникновением несвойственных нормальной психике явлений
 - шизофрении
 - аффективные нарушения (мании, депрессии) биполярные расстройства
 - органические психозы
- **Продуктивная симптоматика**
 - отсутствует критика;
 - бред (навязчивые идеи - например, преследование);
 - галлюцинации (зрительные и слуховые);
- расстройства памяти, эмоций, логического мышления, влечений, двигательного поведения.

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Типичные

■ *Производные фенотиазина*

- ❑ Алифатические: Аминазин*
- ❑ Пиперазиновые: Трифтазин*, Фторфеназин, Тизерцин* (левомепромазин), Френолон, Пропазин*
- ❑ Пиперидиновые: Тиоридазин*

■ *Производные тиоксантена*

- ❑ Хлорпротиксен* (труксал)
- ❑ Тиотексин

■ *Производные бутирофенона*

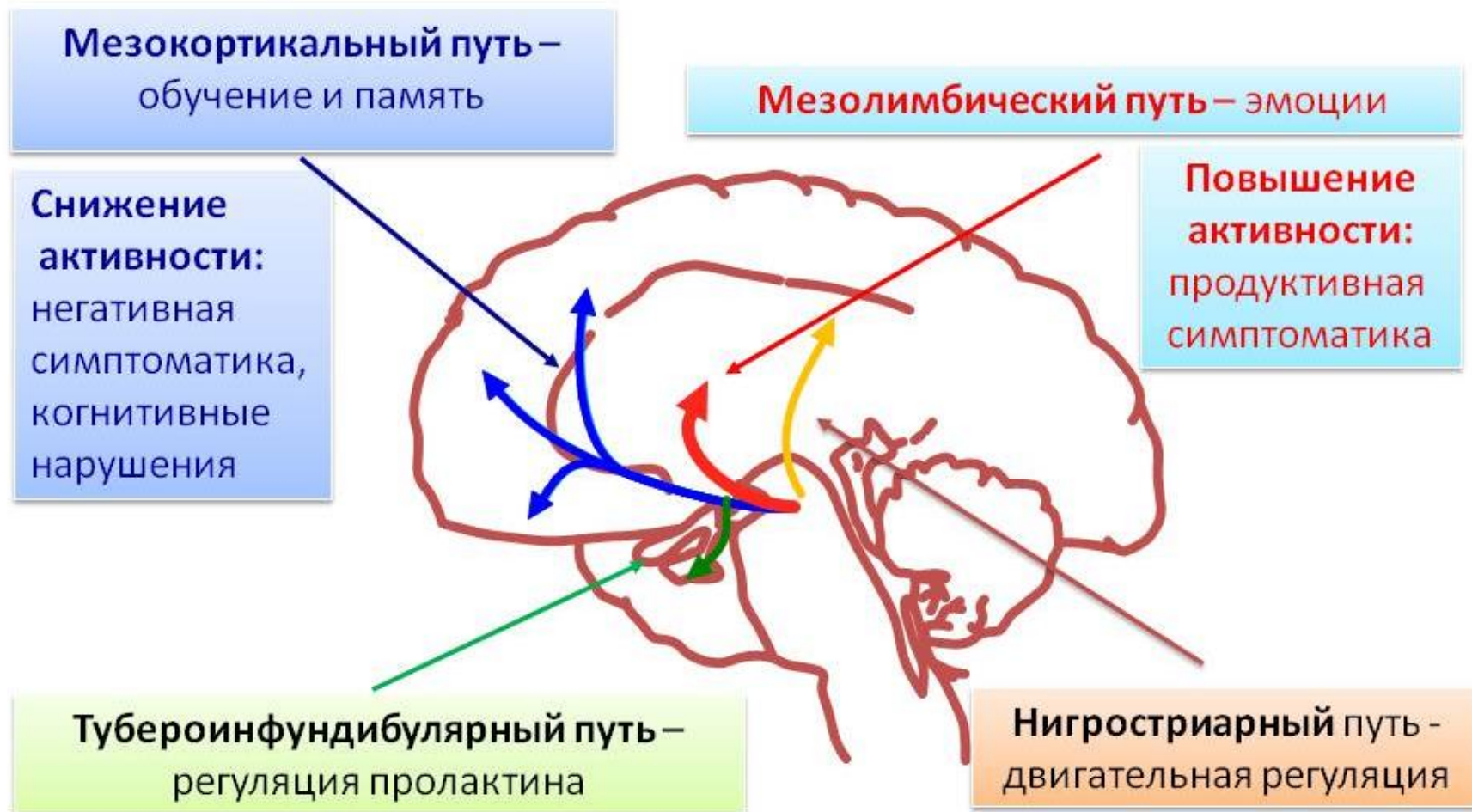
- ❑ Галоперидол*
- ❑ Дроперидол*

КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Атипичные

- ***Производные дибензодиазепина***
 - Клозапин (*азалептин*)
 - Лепонекс
- ***Бензамиды:***
 - Сульпирид * (*эглонил, догматил*)

ДОФАМИНОВАЯ ГИПОТЕЗА ШИЗОФРЕНИИ



Негативные

- нарастающая пассивность (и в деятельности, и в социальных контактах);
- сужение спектра интересов, круга знакомств, двигательная заторможенность, обеднение речи;
- когнитивные нарушения (внимание, память, мышление).

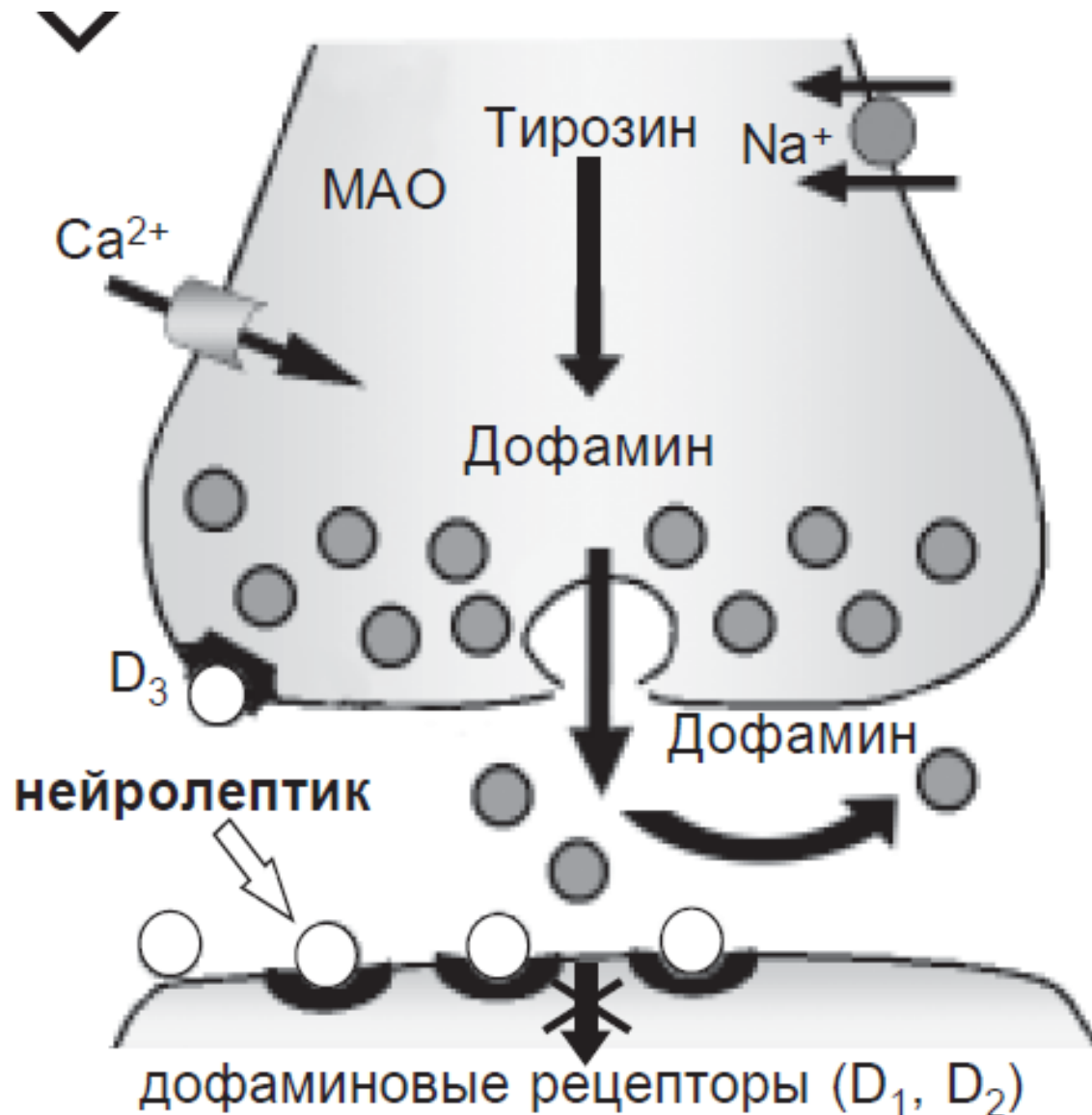
Продуктивные

- галлюцинации (чаще всего слуховые, в виде голоса/голосов);
- бред (устойчивые убеждения пациента в чем-либо противоречащие окружающей действительности);
- деперсонализация и дереализация (ощущение размытости границ собственной личности, «Я» и окружающего реального мира).

Аффективные

- депрессия (нередко сопровождающаяся суицидальными явлениями);
- угнетенное эмоциональное состояние, амбивалентность эмоций.

ДЕЙСТВИЕ ТИПИЧНЫХ НЕЙРОЛЕПТИКОВ



Локализация
Мезолимбическая и мезокортикальная системы (эмоциональное состояние)
Гипоталамус-гипофиз (температура тела)
Экстрапирамидная система (кинез)
Триггерная зона рвотного центра

АНТАГОНИЗМ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОТНОШЕНИИ D₂-РЕЦЕПТОРОВ

- **антипсихотический эффект (в мезолимбическом и мезокортикальных путях, участвуют в регуляции афферентации поведения и сенсорной интеграции)**
- **нарушения регуляции двигательной активности (действие в нигростриатных путях вызывает паркинсонизм и другие экстрапирамидные нарушения)**
- **нарушения некоторых функций в гипоталамо-гипофизарной системе (в тубероинфудибулярных путях устраняет тормозное влияние дофамина на секрецию пролактина, развивается гиперпролактинемия)**
- **противорвотный эффект (в пусковой хеморецептор-ной зоны рвотного центра в продолговатом мозге)**

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Аминазин — $\alpha > 5\text{-HT}_2 \geq D_2 > D_1$

Галоперидол — $D_2 > D_1 = D_4 > 1 > 5\text{-HT}_2$

антипсихотическое

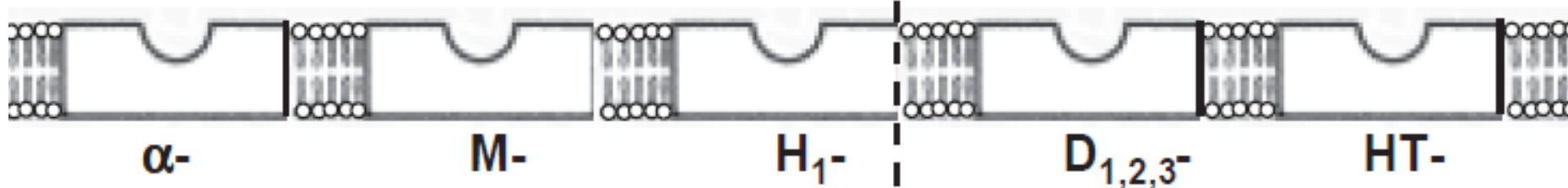
Седативные:

дроперидол >
аминазин >
левомепромазин >
хлорпротиксен >
клозапин > неулептил

Антипсихотики:

галоперидол >
пимозид >
флушпирилен >
трифтазин >
этаперазин > сульпирид

нейролептическое



ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- **психотропные**
- **нейротропные**
- **эндокринные**
- **кардиоваскулярные**

ПСИХОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- эмоциональное успокоение (снижение тревоги, беспокойства)
- психомоторная заторможенность (снижение инициативы, двигательной активности)
- аффективная индифферентность (снижение реакции на внешние раздражители)
- снотворный
- слабость, апатия
- *депрессия!*

ДРУГИЕ ЭФФЕКТЫ

Нейрофизиологические эффекты

- изменяют ЭЭГ

Кардиоваскулярные эффекты

- ↓ АД, ↑ ЧСС, ↓ УВ, ↓ ОПС

Эндокринные эффекты и др.

- ↑ пролактина, ↓ гонадотропинов, эстрогенов, гестагенов
- У женщин — аменорея, ↑ либидо; у мужчин — ↓ либидо, гинекомастия, импотенция
- ↓ СТГ, АКТГ, АДГ, окситоцина
- ↑ меланостимулирующего гормона
- ↑ аппетита и массы тела
- Антиаллергическое и противозудящее действие (блокада H_1 -рецепторов)

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

Показания в психиатрии:

- Шизофрения с продуктивной симптоматикой;
- Аффективные состояния с возбуждением;
- Для коррекции поведения у больных с старческой деменцией;
- Для лечения наркоманий.

Непсихиатрические показания:

- Противорвотное действие
- Иногда для премедикации;
- Управляемая гипотермия;
- **Нейролептанальгезия** (пациент находится в сознании, но не испытывает эмоций и боли)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- **Поведенческие:** "Псевдодепрессия" —
возможно, связана с акинезией
- **Неврологические:**
 - **Нейролептический синдром**
 - экстрапирамидные расстройства - Паркинсонизм, акатизия (неспособности больного долго сидеть спокойно в одной позе), поздняя дискинезия (насильственные непроизвольные движения)
- **Судороги**
- **М-холинолитические эффекты**
 - нарушение аккомодации, сухость во рту, затрудненное мочеиспускание, запор

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОЛЕПТИКОВ

- **Эндокринные эффекты - гиперпролактинемия**
- **Токсические или аллергические реакции - редко агранулоцитоз, холестатическая желтуха и кожные поражения.**
- **Осложнения со стороны глаз – помутнение роговицы и хрусталика**
- **Кардиотоксичность**
- **Злокачественный нейролептический синдром - угрожающее жизни осложнение у пациентов, крайне чувствительных к экстрапирамидным эффектам нейролептиков**
 - **выраженная мышечная ригидность, лихорадка, стрессовый лейкоцитоз**



ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ **(анксиолитики,** **атарактики)**

НЕВРОЗ

- обратимое расстройство психической деятельности, обусловленное воздействием психотравмирующих факторов и протекающее с осознанием больным заболевания и без нарушения отражения реального мира.
- навязчивые страхи (фобии), боязнь высоты, закрытых помещений и т.д., истерия – наличие особого склада характера, когда для привлечения внимания окружающих используются припадки, во время которого человек может рвать на себе волосы, одежду, биться об пол и т.д.

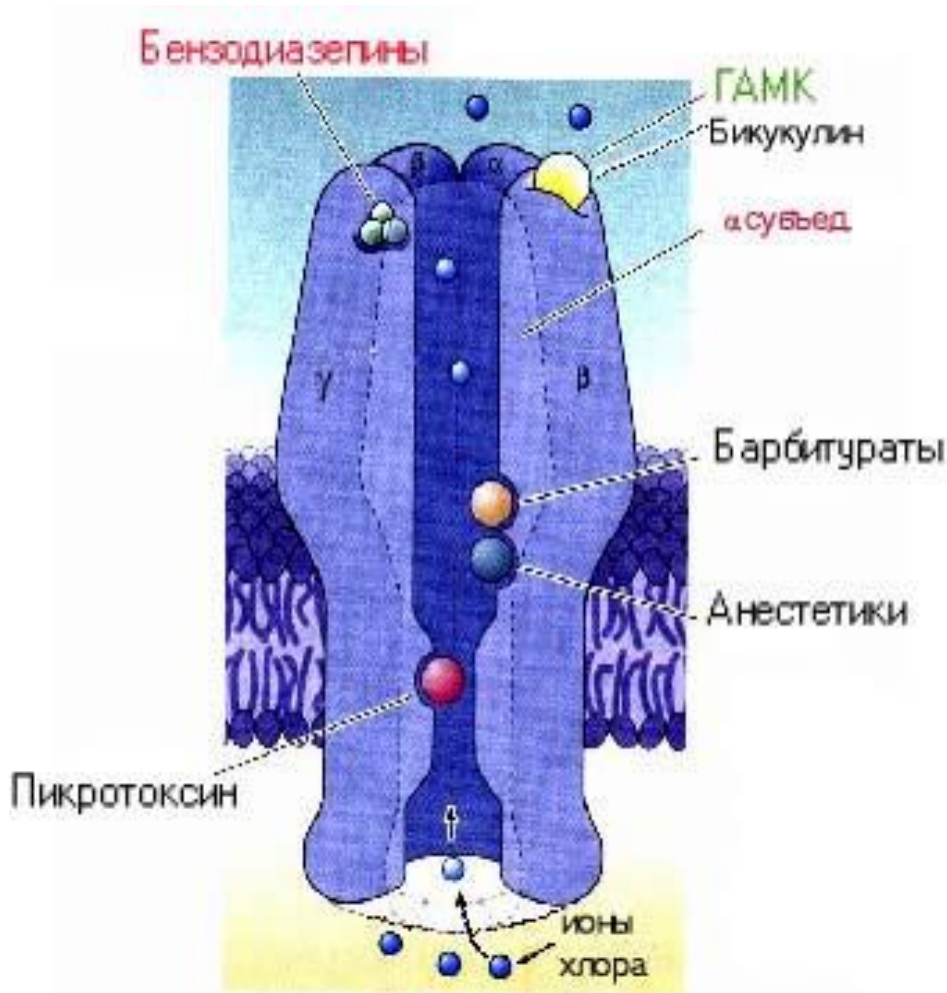
ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ (АНКСИОЛИТИКИ)

Оказывают транквилизирующее
действие - снижают беспокойство, страх,
оказывают успокаивающее действие.
Помогают примириться в конфликтной
ситуации

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ (АНКСИОЛИТИКИ)

- **Агонисты бензодиазепиновых рецепторов**
 - **Длительного действия ($T_{1/2}=24-48\text{ч.}$)**
 - **дiazepam *** (сибазон, седуксен, валиум)
 - **феназепам ***
 - **хлордiazепоксид *** (хлзепид, элениум)
 - **Средней продолжительности ($T_{1/2}=6-24\text{ч.}$)**
 - **нозепам *** (оксазепам, тазепам)
 - **лоразепам ***
 - **алпразолам ***
 - **Короткого действия ($T_{1/2}<6\text{ч.}$)**
 - **мидазолам** (дормикум)
- **Агонисты серотониновых рецепторов**
 - **буспирон ***
- **Разные**
 - **амизил ***
 - **фенибут ***
 - **мебикар**
 - **мепробомат**

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ БД



**Бензодиазепины
связываются с
аллостерическим
участком ГАМК_A
рецептора**

**Торможение
сопряжено с
гиперполяризацией
постсинаптической
мембраны из-за увели-
чения проводимости
для ионов хлора**

ЭФФЕКТЫ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

- **анксиолитический**
- **седативный**
- **снотворный**
- **амнестический**
- **антиагрессивный**
- **противосудорожный**
- **мышечно-расслабляющий**
- **индукция и поддержание общей анестезии (мидазолам)**
 - **антагонист - флумазенил (вводится для уничтожения эффекта мидазолама по завершении хирургической операции) – действует непродолжительно - до 30 мин, при отравлении вводят несколько раз.**

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНКВИЛИЗАТОРОВ

- Неврастения, истерия
- Как снотворные
- Мышечный спазм
- Купирование эпилепсии
- Премедикация и анестезия – *атаралгезия*
- При негативных эмоциональных воздействиях



Психостимуляторы, общетонизирующие, ноотропные, аналептики

Психостимуляторы

Психостимуляторы — психотропные вещества, активизирующие психическую и, в меньшей степени — физическую активность организма.

- **Стимулируют высшие психические функции,**
- **Ускоряют процесс мышления,**
- **Быстро снимают усталость, сонливость и вялость,**
- **Повышают мотивацию и работоспособность,**
- **Повышают общительность, улучшают настроение,**
- **Улучшают способность к восприятию внешних раздражителей (ускоряют ответные реакции, обостряют слух и зрение, возможность цветоразличения),**
- **Повышают двигательную активность и мышечный тонус, улучшают координацию движений, повышают выносливость и немного физическую силу**

Классификация по химической структуре

Фенилалкиламины

Фенамин

Производные пиперидина

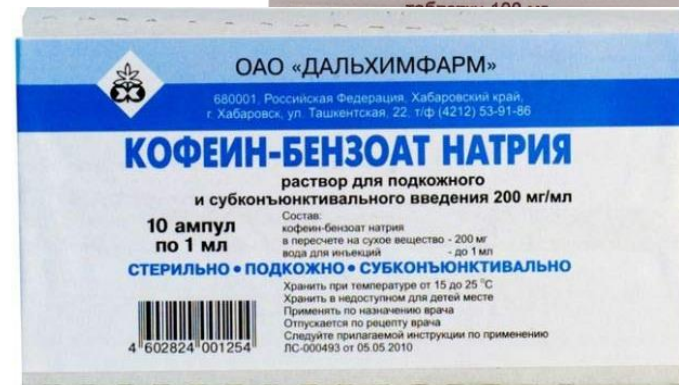
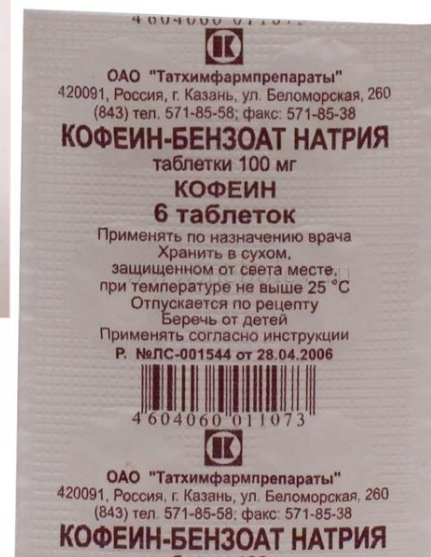
Пиридрол Меридил

Производные сиднонимина

Сиднокарб

Метилксантины

Кофеин (Кофеин-бензоат натрия)



Фенамин

Вызывает лекарственную зависимость и снят с производства (относится к допингам). Мощная активация адренергической передачи на всех уровнях.

Пиридрол и Меридил

Применяется в психоневрологии как стимуляторы при астении, депрессивных состояниях, нарколепсии, вялотекущей шизофрении. Отличаются от Фенамина отсутствием у них нежелательных периферических адреномиметических эффектов.

Побочные эффекты: Беспокойство, возбуждение, тахикардия. При длительном лечении могут развиваться привыкание и пристрастие к препарату.

Сиднокарб

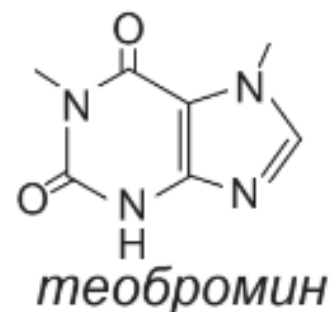
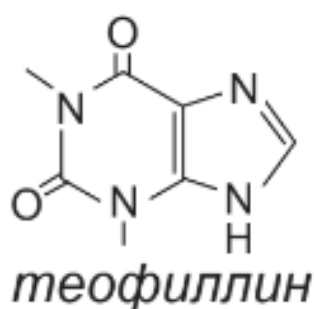
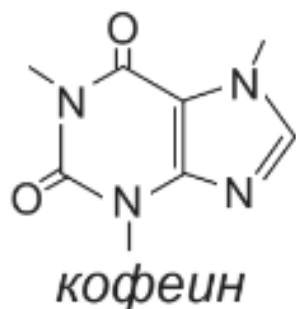
Применение: астения в результате интоксикаций, инфекций и травм головного мозга, физического и психического переутомления, невроты с заторможенностью, вялотекущая шизофрения, апатоабулические расстройства. У сиднокарба отсутствует выраженный периферический симпатомиметический эффект.

Механизм: активирует адренергическую передачу за счет непрямого адреномиметического действия, торможения обратного нейронального захвата катехоламинов и ингибирования МАО.

Побочные эффекты: Головная боль, бессонница, раздражительность, беспокойство, анорексия, артериальная гипертензия.

Производные ксантинов

- **Алкалоиды:** кофеин (1,3,7-триметилксантин), теобромин (3,7-диметилксантин), теофиллин (1,3-диметилксантин)
- **Полусинтетические:** аминофиллин (эуфиллин — теофиллин + этилендиамин!), дипрофиллин, пентоксифиллин (трентал, агапурин) и др.



Источники получения

- **Кофеин:** чай (до 5 %), кофе (2–2,5 %), орех кола (2 %) и др., а также синтетическим путем из мочевой кислоты
- **Теобромин:** семена шоколадного дерева (2 %)
- **Теофиллин:** чай

Кофеин

Применяют для стимуляции психической деятельности, при утомлении, мигрени, гипотензии. Он входит в состав многих комбинированных препаратов (с ненаркотическими анальгетиками).

Кофеин является психостимулятором и аналептиком.

Влияет на центры продолговатого мозга, **стимулирующее дыхательный и сосудодвигательный центры** (возникают учащение и углубление дыхания и повышает тонус сосудов).

Коронарные сосуды чаще всего **расширяются**, а **мозговые сосуды** несколько **тонизируются** (показан при мигренях).

За счет облегчения межнейронной передачи возбуждения **усиливает спинномозговые рефлексy**. На **гладкомышечные органы** кофеин оказывает умеренное **миотропное спазмолитическое действие**, на **скелетные мышцы** - **стимулирующее**.

АД кофеин незначительно повышает.

Кофеин повышает основной обмен. Увеличивает **гликогенолиз**, вызывая гипергликемию. Повышает **липолиз**.

В небольшой степени кофеин **повышает диурез**, что связано с угнетением процесса реабсорбции в почечных канальцах ионов натрия и воды.

Побочные эффекты: проявляются в виде тошноты, рвоты, беспокойства, возбуждения, бессонницы, тахикардии, сердечных аритмий. Возможно возникновение психической зависимости.

Общетонизирующие средства

это группа лекарственных средств природного происхождения, обладающие мягким психостимулирующим и адаптогенным влиянием, которые улучшают самочувствие, умственную и физическую работоспособность на фоне утомления, повышают аппетит, энергопродукцию, устойчивость к воздействию неблагоприятных факторов и более эффективны при длительном применении в малых



Классификация

1. Препараты с общетонизирующим действием:

- настойка лимонника
- экстракт левзеи жидкий
- экдистен
- настойка заманихи
- настойка арали
- сапарал
- пантокрин
- рантарин

2. Препараты с адаптогенными свойствами:

- настойка женьшеня
- настойка биоженьшеня
- экстракт элеутерококка жидкий
- экстракт родиолы жидкий

1. Растительного происхождения:

Родиола розовая, женьшень, элеутерококк, лимонник, аралия

2. Полезные ископаемые растительного происхождения: гуминовые вещества

3. Минерального происхождения: Мумиё (горная смола)

4. Животного происхождения: (вытяжка из молодых пант оленей) пантокрин, цыгапан

(продукты жизнедеятельности пчел) апилак

5. Синтетические: оксиэтиламмония метилфеноксиацетат

Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм адаптогенного действия связан с усилением синтеза РНК и белков, повышением активности ферментов энергетического обмена и процессов регенерации.

В основе общетонизирующего действия лежит активация метаболизма, эндокринной и вегетативной регуляции.

Общетонизирующее действие сопровождается усилением аппетита, повышением тонуса полых органов, секреции желез ЖКТ. Восстановление сниженного сосудистого тонуса, незначительное повышение АД и работы сердца. Помимо общетонизирующего для препаратов этой группы характерен не ярко выраженный психостимулирующий эффект. Психостимуляция проявляется в улучшении работоспособности (физической и психической), уменьшении признаков астении и утомления. Этот эффект не сопровождается признаками возбуждения (эйфории).

Общетонизирующий эффект развивается постепенно при систематическом применении препаратов.

ПРИМЕНЕНИЕ:

- 1. Для повышения работоспособности**
- 2. При умеренной гипотонии**
- 3. Для стимуляции иммунитета (специфического и неспецифического) и повышения резистентности организма к инфекциям.**
- 4. Для улучшения переносимости организмом неблагоприятных факторов внешней среды (высокая и низкая температура внешней среды, интоксикация, излучение и т.д.).**
- 5. При астении (общая слабость, переутомление, усталость, после перенесенных заболеваний)**
- 6. Для повышения выносливости при физических и психических нагрузках**
- 7. Комбинированная терапия сахарного диабета – снижают сахар (женьшень, биоженшень)**

ОТЛИЧИЕ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ:

- 1. действие слабее**
- 2. функции организма повышаются до нормы, а у психостимуляторов повышаются выше нормы.**
- 3. тонизирующее действие развивается в утомленном состоянии, а у психостимуляторов и в утомленном, и в бодром состоянии**
- 4. тонизирующий эффект развивается постепенно, без симптомов возбуждения**
- 5. не вызывают пристрастия, привыкания**
- 6. мало токсичны**
- 7. хорошо переносятся больными**

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

1. повышение АД
2. бессонница
3. Возбуждение

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

1. гипертония
2. людям с повышенной возбудимостью
3. бессонница
4. эпилепсия
5. Повышенная кровоточивость

Ноотропные средства

Активируют высшие интегративные функции головного мозга. Основным проявлением действия ноотропов служит их способность оказывать благоприятное влияние на обучение и память при их нарушении.

Применяют ноотропные средства с целью восстановления когнитивных функций, при их недостаточности, возникшей в результате дегенеративных поражений головного мозга, гипоксии, травмы головного мозга, инсульта, интоксикации, при неврологическом дефиците у умственно отсталых детей, при болезни Альцгеймера и т.д.

На высшую нервную деятельность здоровых и психику здорового человека эти препараты не влияют.

Механизм действия

Влияют на **обменные (энергетические) процессы** мозга (усиливают синтез макроэргических фосфатов, белков, активируют ряда ферментов, стабилизируют поврежденные мембраны нейронов).

Ноотропные средства имитируют метаболические эффекты **ГАМК** (являются производными ГАМК).

Многие ноотропы обладают выраженной **противогипоксической** активностью и некоторой противосудорожной активностью.

Ноотропные средства оказывают лечебный эффект только при длительном применении, т.е. имеют значительный латентный период действия.

Механизм действия

- ◆ **↑ биоэнергетики головного мозга:**
 - ↑ синтеза АТФ и цАМФ, утилизации глюкозы, гликолиз, аэробное дыхание, активность аденилатциклазы
 - антигипоксическое действие (ГАМК-ергические ноотропы)
- ◆ **↑ синтеза и выделения медиаторов:** дофамина, норадреналина, ацетилхолина, ингибируют МАО, ↑ образования нейромедиаторов (блокада калиевых каналов, облегчение деполяризации мембран)
- ◆ **↑ синтеза белка и мембранных фосфолипидов** за счет ↑ регенерации нейронов, синтеза информационных нейропептидов, обмена фосфолипидов мембран, ↓ катаболизма в головном мозге



Механизм действия

◆ ↑ мозгового кровотока и гемореологии:

- расширение мозговых сосудов
- улучшение кровотока (зона ишемии), препятствуют развитию отека мозга
- ↓ агрегации тромбоцитов, тромбообразования,
↑ микроциркуляции



◆ Антиоксидантное действие: ↓ ПОЛ, защита от деструкции фосфолипидов клеточных мембран ⇒ облегчение фиксации следов памяти

◆ ↑ мнемотропных эффектов нейропептидов памяти за счет агонизма с рецепторами для нейропептидов памяти (фрагментов АКТГ, вазопрессина, субстанции Р) ⇒ ↑ процесса консолидации (перевода информации в долговременную память)

Классификация

- Производные ГАМК и ее аналоги
 - Пирацетам
 - Аминалон
 - Фенибут
 - Фенотропил
 - Натрия оксипутират
- Вещества, содержащие витамины
 - Пиридитол (энцефабол)
 - Пантогам
 - Пикамилон
- Аминокислотной структуры – глицин
- Производные алкалоидов барвинка - кавинтон





Пирацетам связывается с полярными головками фосфолипидов и образует мобильные комплексы пирацетам-фосфолипид. В результате восстанавливается двухслойная структура клеточной мембраны.

Оказывает действие на ЦНС различными путями: модифицирует нейротрансмиссию в головном мозге, улучшает метаболические условия, способствующие нейрональной пластичности, улучшает микроциркуляцию, воздействуя на реологические характеристики крови и не вызывая вазодилатацию.

Гемореологические эффекты пирацетама связаны с его влиянием на эритроциты, тромбоциты и стенку сосудов.

Пирацетам восстанавливает эластичность мембраны эритроцитов, увеличивает способность их к деформации и фильтрации, снижает вязкость крови и предотвращает формирование монетных столбиков. Кроме того, он ингибирует повышенную агрегацию активированных тромбоцитов. Снижает адгезию эритроцитов к эндотелию сосудов и стимулирует выработку простациклинов в эндотелии.

При церебральной дисфункции повышает концентрацию внимания и улучшает когнитивные функции, в т.ч. способность к обучению, память, внимание и сознание, умственную работоспособность, не оказывая седативного или психостимулирующего воздействия.

Способствует восстановлению когнитивных способностей после различных церебральных повреждений вследствие гипоксии, интоксикации.

Из побочных эффектов иногда отмечаются диспепсические расстройства, нарушения сна, колебания АД.

Актопротекторы (Бемитил)

▼ (лат. *actus* — движение) —
стимулирующие работоспособность
и повышающие резистентность организма
в осложненных условиях (острое кислородное
голодание, охлаждение, гипертермия и пр.)
за счет повышения сопряжения окисления
и фосфорилирования, снижения потребности
в кислороде, ослабления истощения
катехоламинов при физической нагрузке

Показания

- ◆ Астения, неврозы
- ◆ Травмы, инфекции, интоксикации
- ◆ Гипоксия, стресс и др.
- ◆ Экстремальные условия труда
- ◆ Спортивная медицина



Аналептики

Аналептики являются стимуляторами ЦНС общего действия. Они либо усиливают процесс возбуждения, облегчая межнейронную передачу нервных импульсов, либо подавляют тормозные механизмы.

Классификация

□ Центрального (прямого) действия:

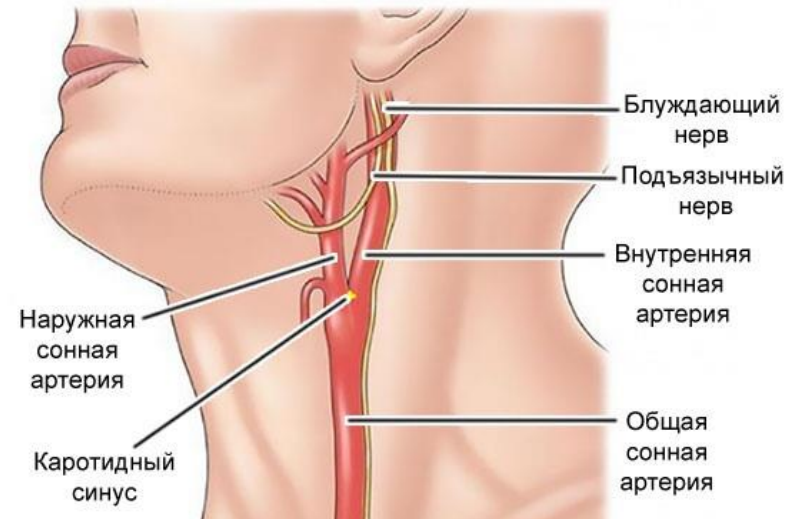
1. Бемегрид
2. Сульфокамфокаин
3. Кофеин

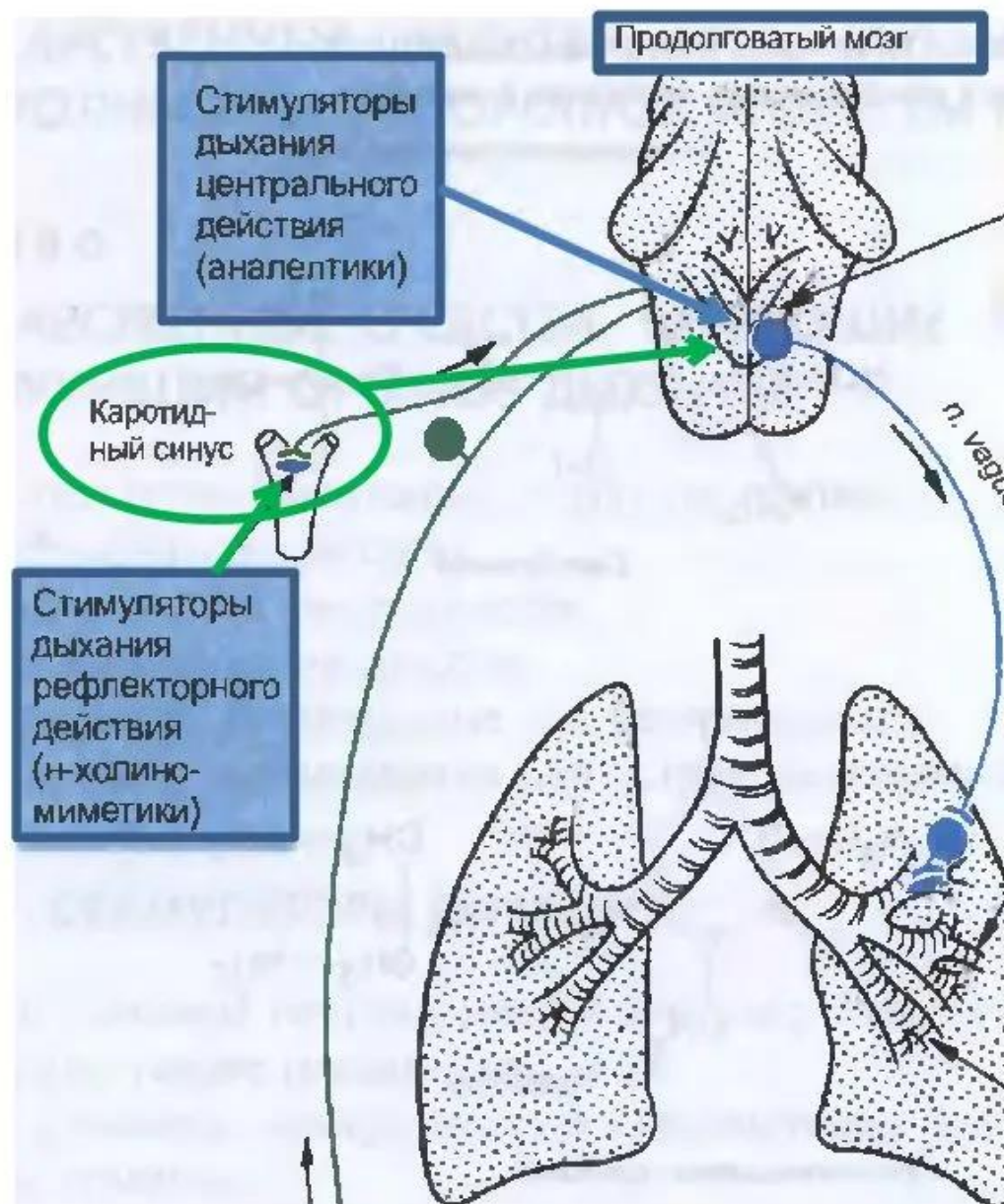
* Смешанного действия:

1. Кордиамин
2. Углекислота

* Рефлекторного действия:

1. Цититон
2. Лобелин





**Стимуляторы дыхания
центрального действия:**
бемеGRID
кофеин
этимизол

**Стимуляторы дыхания
рефлекторного типа
действия:**
цититон
лобелина гидрохлорид

**Стимуляторы смешанного
типа действия:**
кордиамин
камфора
углекислота (карбоген)

Эффекты

Возбуждение аналептиками дыхательного центра приводит к повышению частоты и амплитуды дыхания.

Аналептики возбуждают не только дыхательный, но и сосудодвигательный центр. Они приводят к увеличению общего периферического сопротивления сосудов и повышению артериального давления. Кровообращение в целом улучшается.

- **активируют угнетенный дыхательный центр**
(на короткое время, повтор — судороги!):
 - ✓ ↑ чувствительность к CO_2 , H^+ , рефлексам с каротидных клубочков, хеморецепторов сосудов, легких
 - ✓ учащают и углубляют дыхание, ↑ минутный объем дыхания
- **активируют сосудодвигательный центр:**
 - ↑ тонус артериол и венул, венозный возврат к сердцу, вторично ↑ сердечный выброс (кроме кофеина и камфоры)

Таблица сравнения некоторых аналептиков

Препарат	Стимуляция ДЦ	Стимуляция СДЦ	«Пробужда- ющее» действие	Судорожно е действие	Прямое кардиости- му- лирующее действие
Бемегрид	+++	-	++	+++++	+++++
Кордиамин	++	++	+++	++	++
Камфора	+	+	+	+	+

Применяют аналептики

- ◆ Асфиксия новорожденных — *этимизол*
- ◆ Коллаптоидные состояния центрального генеза — *кофеин, кордиамин*
- ◆ Преходящие расстройства мозгового кровообращения (обмороки) — *сульфокамфокаин, кофеин*
- ◆ Хроническая гиповентиляция с задержкой CO_2 при заболеваниях легких — *сульфокамфокаин, камфора*
- ◆ Нетяжелые отравления снотворными, барбитуратами и другими депрессантами ЦНС (пробуждающее антинаркотическое действие) — *бемегрид, камфора, кордиамин*

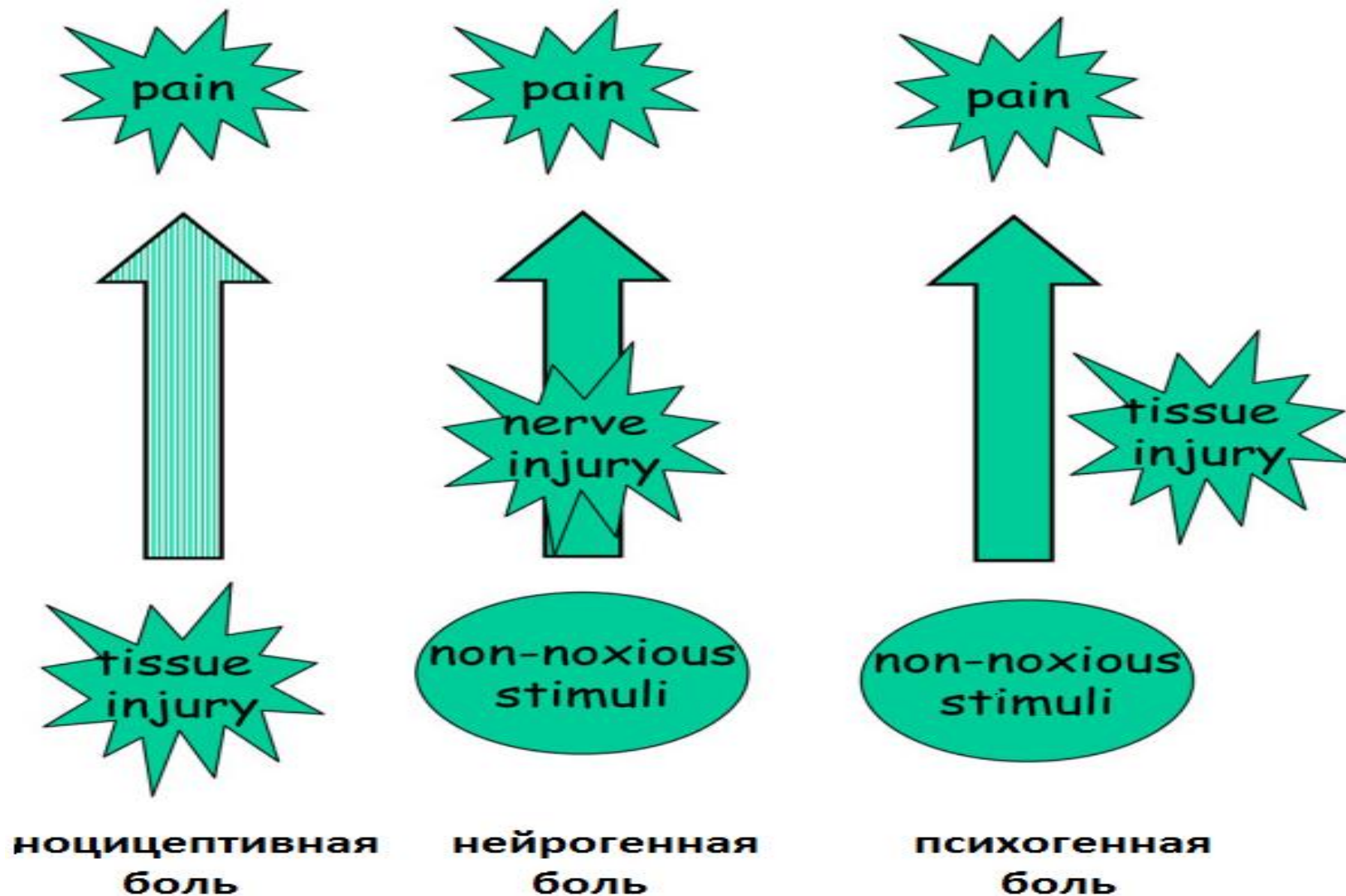
Побочные эффекты: Судороги, связанные с возбуждением преимущественно головного мозга, носят клонический характер (камфоры, бемегрида, кордиамина), а при воздействии на спинной мозг - тетанический характер (при отравлении стрихнином). В высоких дозах вещества, влияющие преимущественно на головной мозг, могут вызывать клонико-тонические судороги.



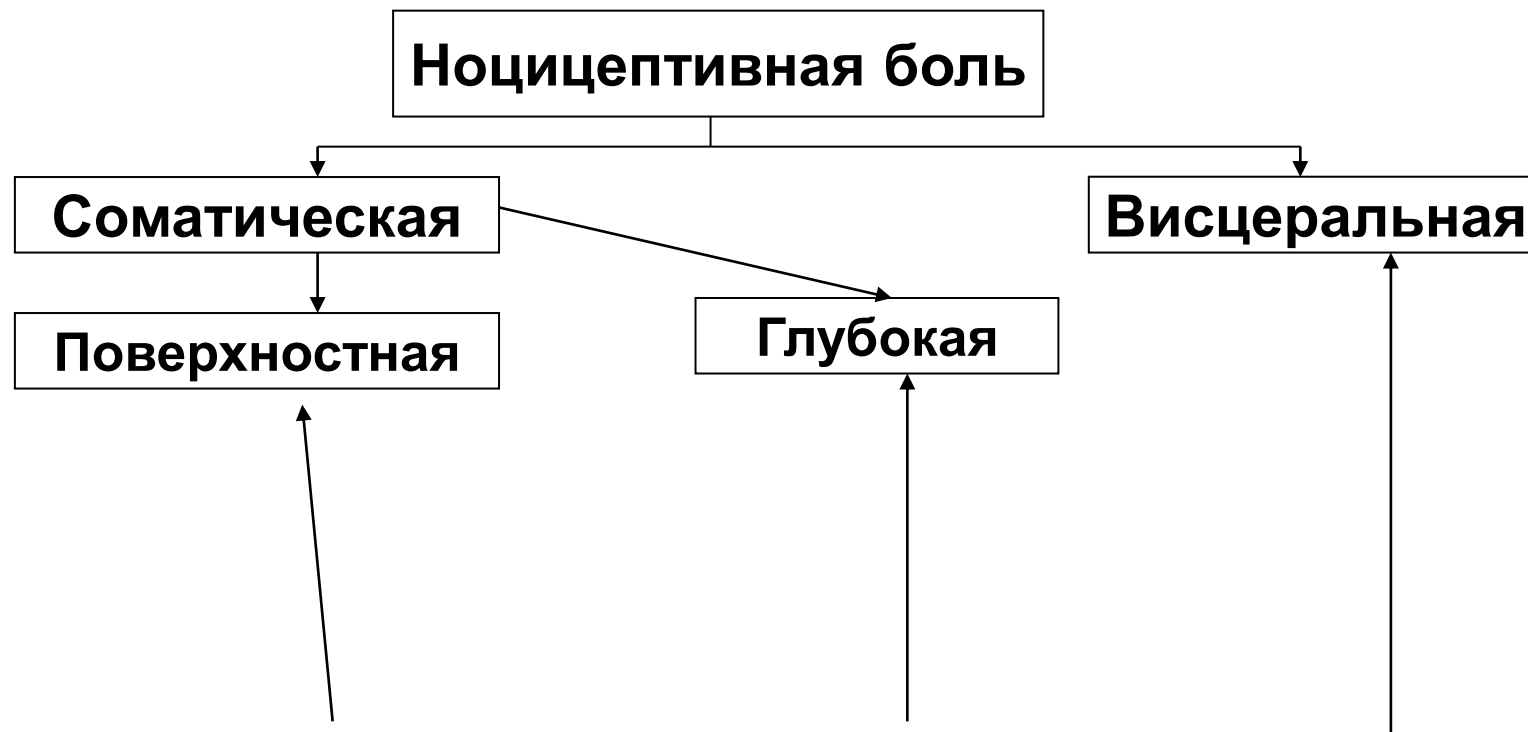
Обезболивающие средства (Анальгетики)

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

Классификация болевых



Классификация ноцицептивной боли по ее характеру и локализации



Локализация болевого раздражения	Кожа	Мышцы, суставы, кости, голова	Внутренние органы
Характер раздражения	Укол, щипок, сда- вление, ушиб	Сокращение, вос- паление,	Воспаление,

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

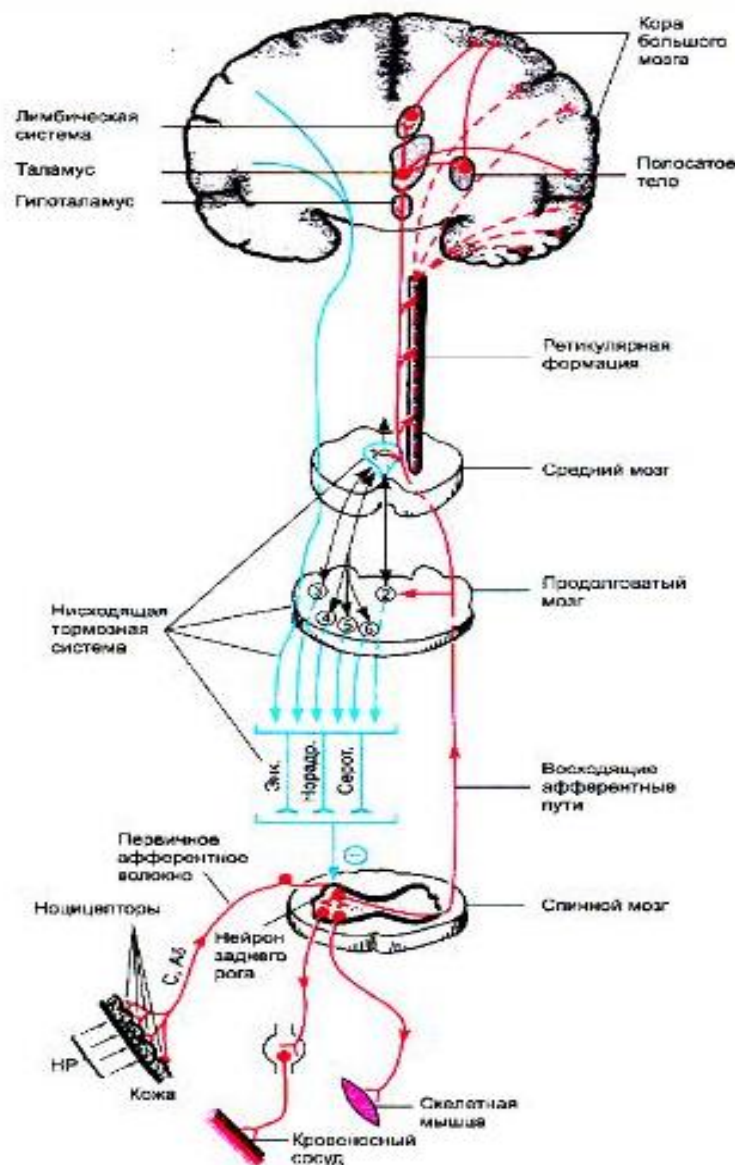
- Протопатическая боль в большинстве случаев **висцеральная, является дезадаптирующей, дезинтегрирующей** в деятельности функциональных систем
- Вызывает тоническое сокращение мышц, тормозит активность репаративных процессов, развитие коллатералей, приводит к гипоксии тканей, ацидозу, изменению трофики 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**



Медиаторы, участвующие в ноцицептивной передаче

- **Нейротрансмиттеры**
 - **5-гидрокситриптамиин (5-НТ)**
 - **гистамин**
- **Кинины**
 - **брадикинин – мощный продуцент боли, способствующий высвобождению *PG*, усиливающих болевой эффект**
 - **каллидин (вызывает аналогичные эффекты)**
- **Низкий pH способствует открытию протонактивируемых катионных каналов ноцицептивных афферентных нейронов**
- **АТФ стимулирует открытие АТФ-активируемых катионных каналов чувствительных нейронов**
- **Молочная кислота - потенциальный медиатор ишемической боли, стимулирует открытие протонактивируемых катионных каналов ноцицептивных афферентных нейронов**

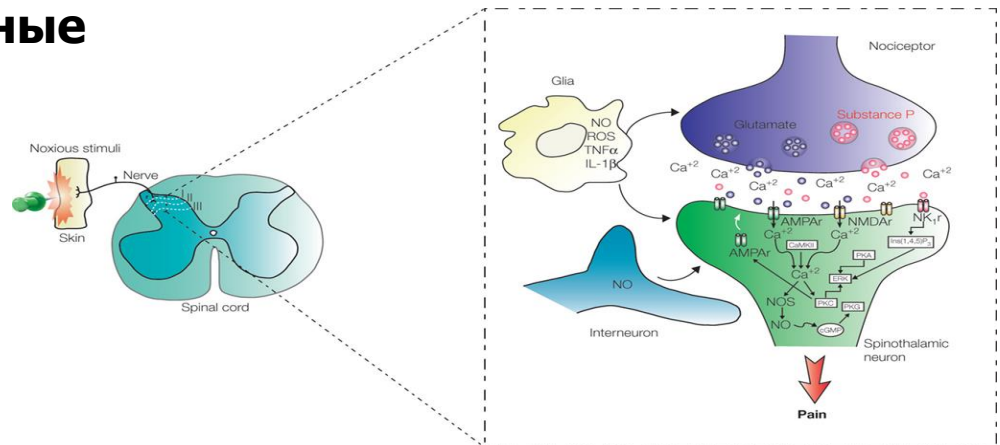
Медиаторы, участвующие в ноцицептивной передаче

- **Ионы K^+ стимулируют катионные обменники (K^+/H^+ , K^+/Na^+), потенциальные медиаторы ишемической боли**
- **Простагландины непосредственно не вызывают ощущения боли, однако существенно повышают болевой эффект серотонина (5-HT) или брадикинина. Простагландины E и $F_{2\alpha}$ (PGE и $PGF_{2\alpha}$) высвобождаются при воспалении и тканевой ишемии, повышают чувствительность нервных окончаний к другим агентам, подавляют активность K^+ -каналов и вызывают открытие катионных каналов**
- **Тахикинины - ноцицептивные чувствительные нейроны экспрессируют субстанцию P (SP) и нейрокинин A (NKA); SP – является агонистом NK_1 -рецепторов, NKA - агонист NK_2 -рецепторов**

Задние рога спинного мозга

- Окончания С-волокон, контактирующие с передаточными (спиноталамическими) нейронами, выделяют:
- глутаминовую кислоту (действует исключительно быстро, реализуя свой специфический эффект на клетку-мишень в течение нескольких миллисекунд)
- субстанцию Р (реализует свои эффекты весьма медленно из-за того, что нарастание ее эффективной концентрации осуществляется в течение секунд или даже минут)

Согласно теории «контроля ворот», короткие вставочные нейроны SG (клетки II сегмента заднего рога), регулируют проведение болевых импульсов от С-волокон к таламусу



Передаточные (спиноталамические) нейроны, обеспечивают проведение болевых импульсов от С-волокон к таламусу

Значение надсегментарных структур ЦНС в проведении вторичной боли

- Надсегментарные структуры ЦНС – кора, лимбическая система, стволочно-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**

Опиоидные рецепторы, их лиганды, эффекты

Типы опиоидных рецепторов	Эндогенные лиганды	Локализация в ЦНС рецепторов, принимающих участие в регуляции ноцицепции	Эффекты, связанные с активацией рецепторов
μ, MOR*	β-эндорфин Энкефалины Эндоморфин-1 Эндоморфин-2	Кора головного мозга, гиппокамп, миндалевидное тело, неостриатум, таламус, центральное серое вещество, большое ядро шва, спинной мозг	Анальгезия, седация, эйфория, зависимость, угнетение дыхания, снижение моторики ЖКТ, брадикардия, миоз
δ, DOR*	Энкефалины β-эндорфин	Кора головного мозга, миндалевидное тело, неостриатум, таламус, гипоталамус, спинной мозг	Анальгезия, психотомиметический эффект, угнетение дыхания, тахикардия, судороги, зависимость
κ, KOR*	Динорфин А Динорфин В α-неоэндорфин β-неоэндорфин	Кора головного мозга, гиппокамп, миндалевидное тело, неостриатум, таламус, центральное серое вещество, большое ядро шва, спинной мозг	Анальгезия, дисфория, седация, миоз, угнетение секреции АДГ

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.)

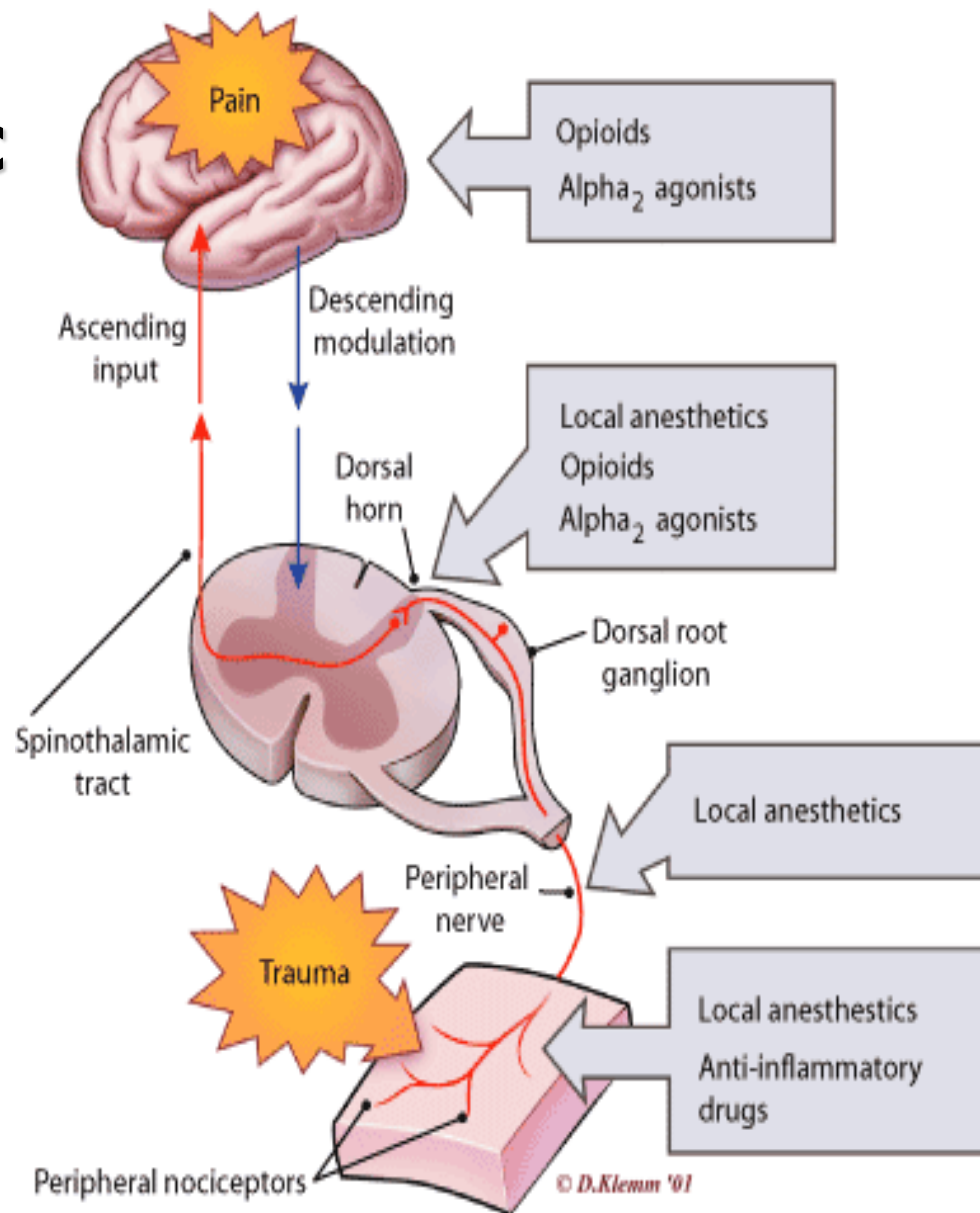
Фармакологические методы обезболивания

- 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*
 - 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 наркотических (опиоидных) анальгетиков по химической структуре

■ производные фенантрена

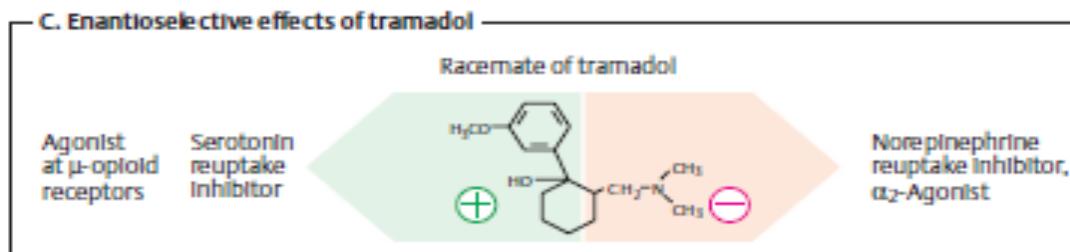
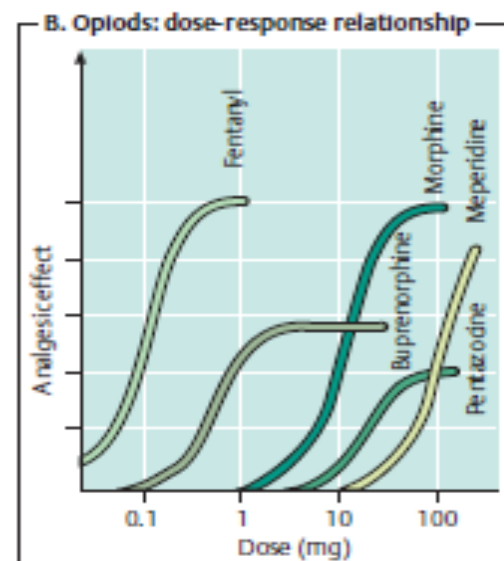
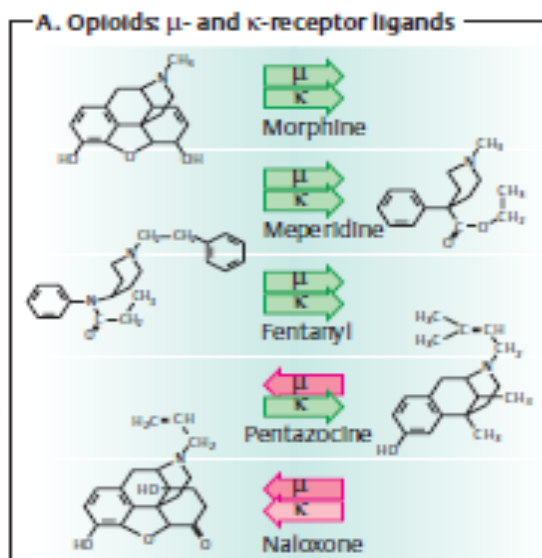
- ❑ морфин (μ -рецепторы +++; κ +; δ +)
- ❑ бупренорфин (μ -рецепторы +++; κ -; δ -)

■ производные пиперидина

- ❑ промедол (μ -рецепторы ++; κ +; δ +)
- ❑ фентанил (μ -рецепторы +++; κ +; δ +)

■ производные морфанов

- ❑ буторфанол (μ -рецепторы -/+; κ +++; δ -)



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)**
- **Нейролептanalгезия (таламонал), атаралгезия**
- **Обезболивание родов (тримеперидин)**
- **Печеночные (бупренорфин), почечные колики, спастическая непроходимость (тримеперидин)**
- **Отек легких, острая левожелудочковая недостаточность (морфин, нейролептanalгезия)**
- **Шок (в комбинации с другими препаратами)**
- **Кашель**
- **подавление непродуктивного кашля (кодеин, этилморфин)**

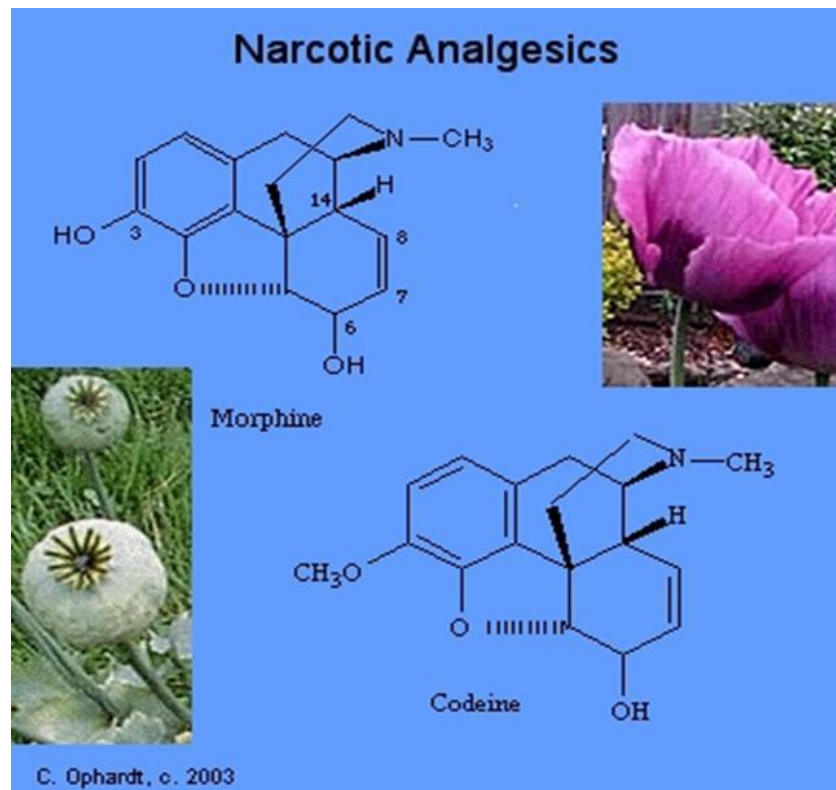
Природный источник опиоидных анальгетиков

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»

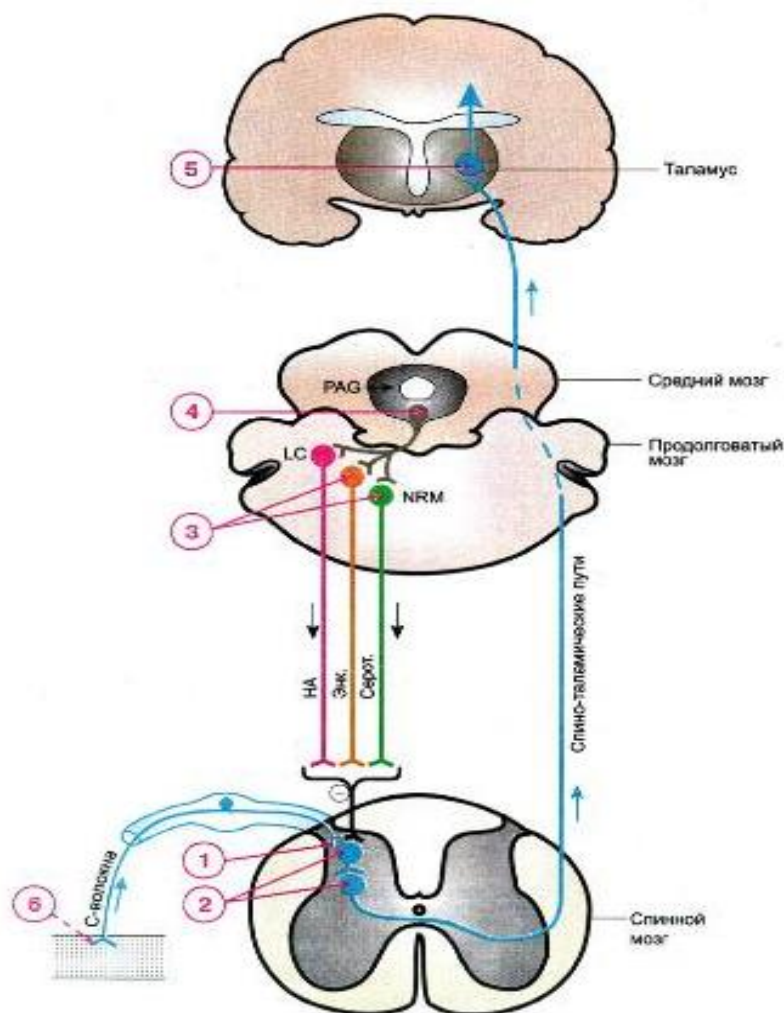


- Морфин выделен из опия в 1806 году ганноверским фармацевтом Сертюрнером, который назвал по имени сновидений Морфея, сына Гипноса (Morpheus, от греч. morphe – «форма», являлся в сноведениях в образах людей, животных, природных стихий)
- Вскоре были выделены кодеин (метилморфин; Робике, 1832) и папаверин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

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

■ «Опиоиды» - полусинтетические и синтетическиепроизводные 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 — околосолитарное 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, холестаз**
- **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)

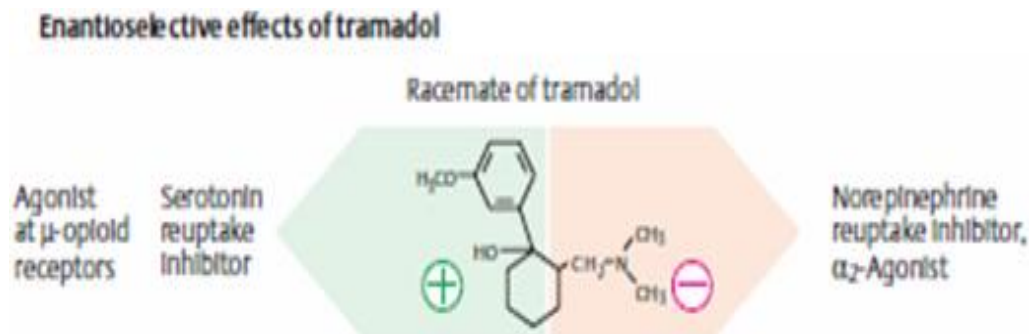
Бупренорфин

- **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