

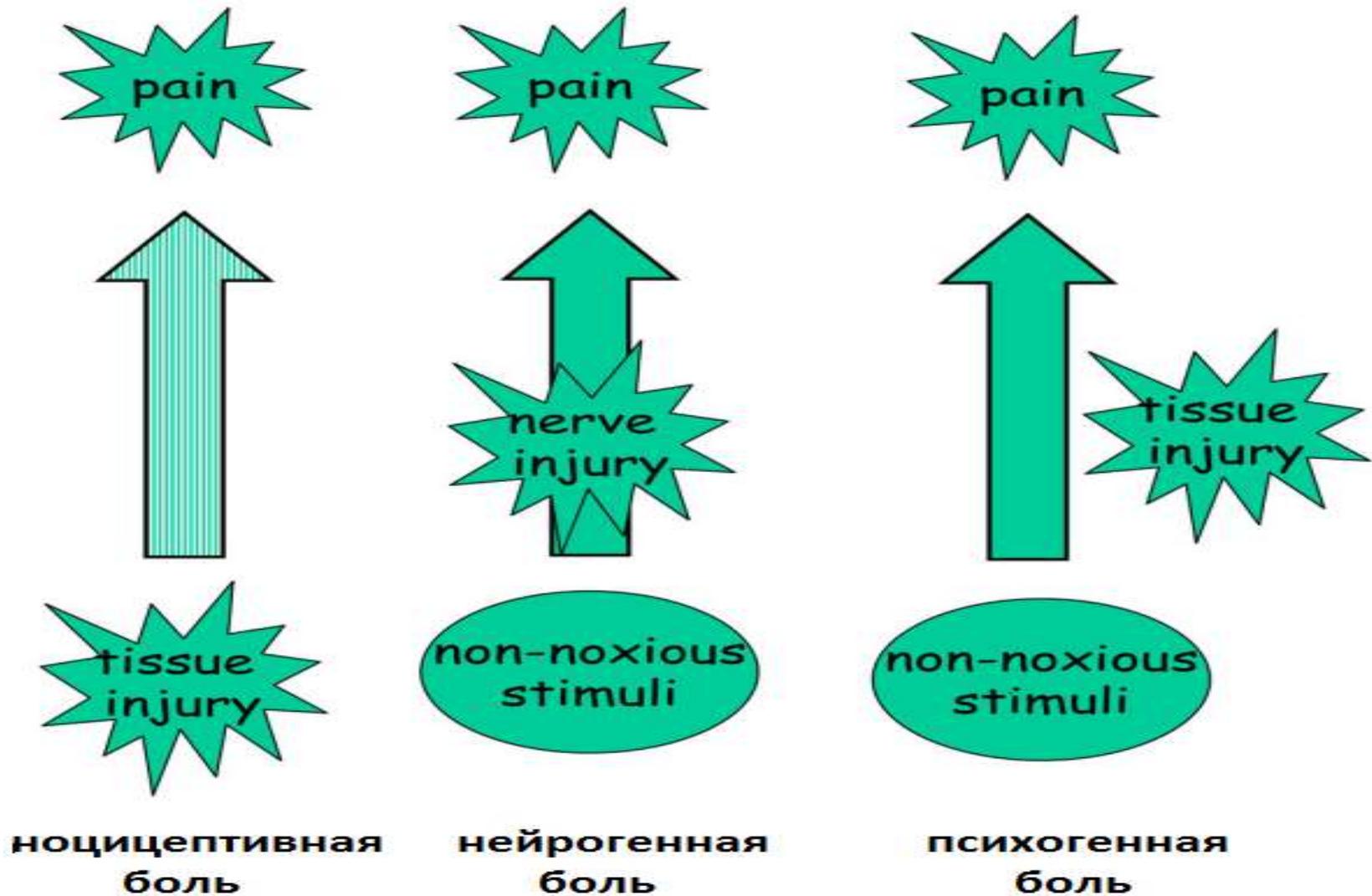


ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

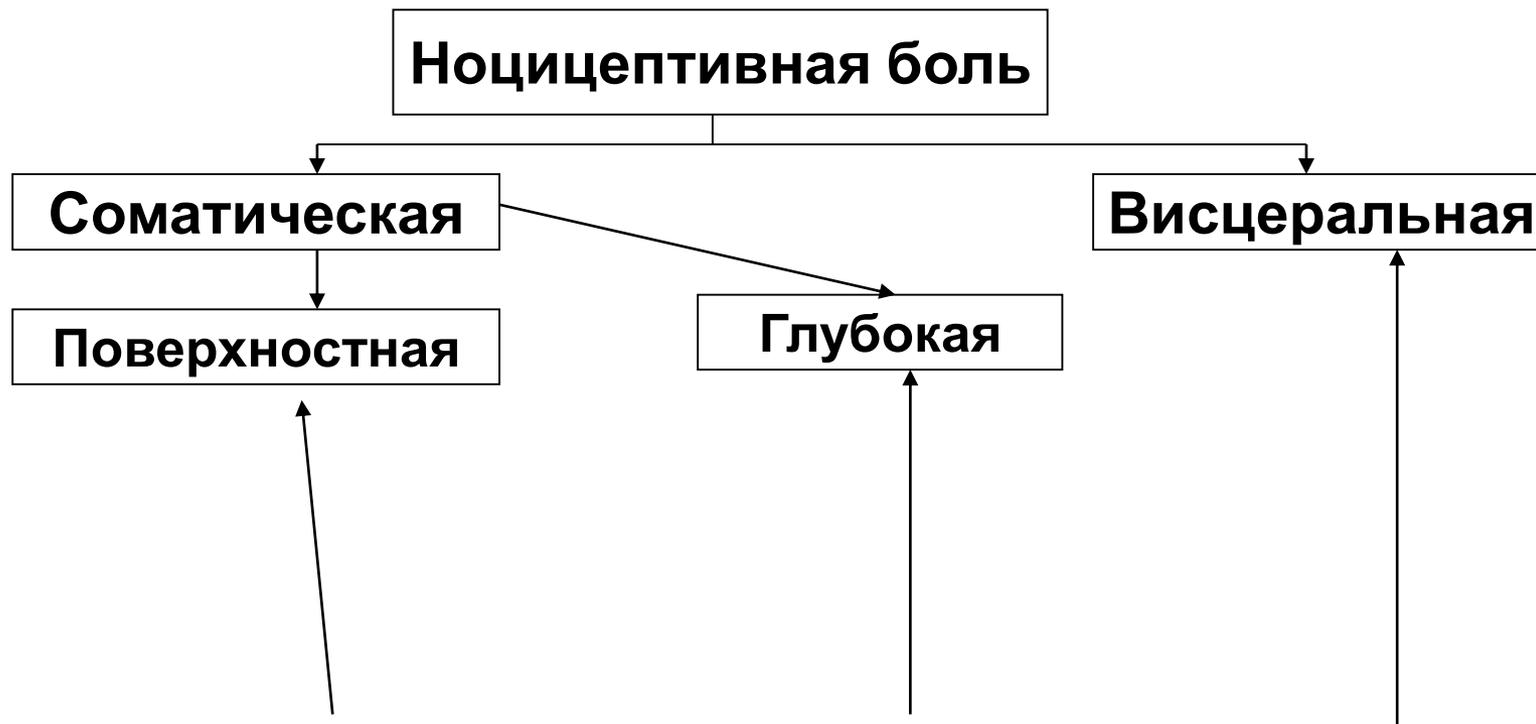
Наркотические и ненаркотические анальгетики. Средства, вызывающие лекарственную зависимость

-
- **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



Локализация болевого раздражения	Кожа	Мышцы, суставы, кости, голова	Внутренние органы
Характер раздражения	Укол, щипок, сдавление, ушиб	Сокращение, воспаление,	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

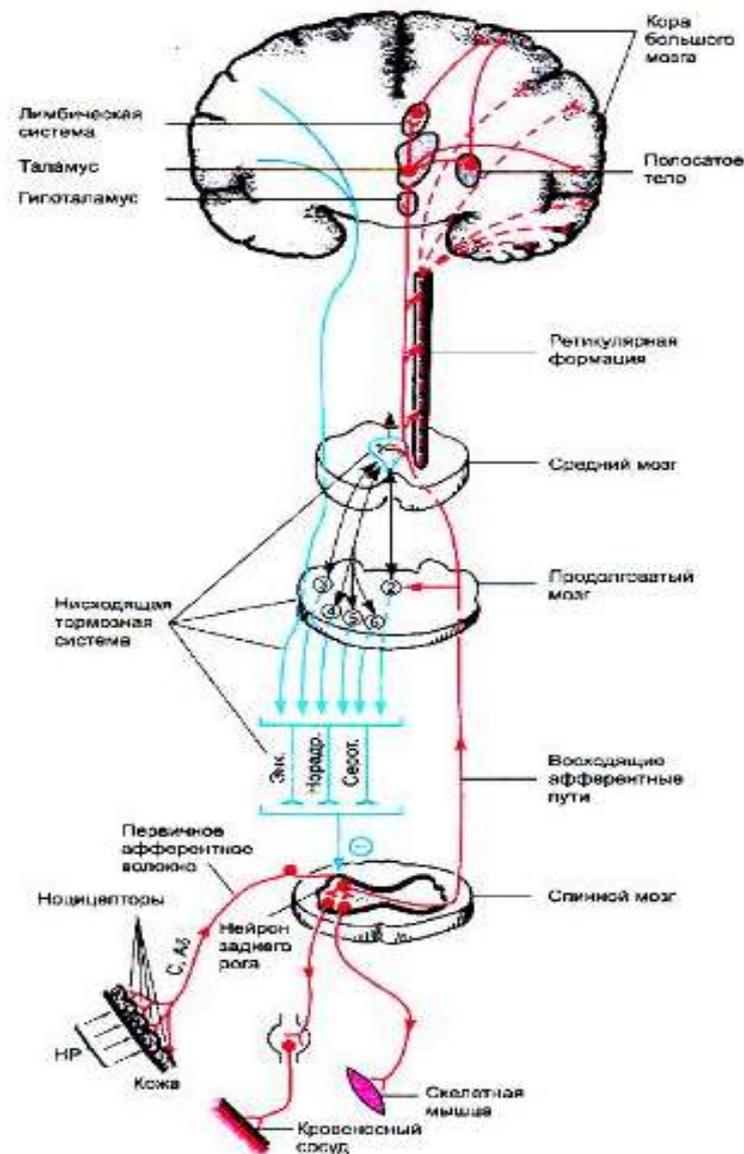
- Протопатическая боль в большинстве случаев **висцеральная, является дезадаптирующей, дезинтегрирующей в деятельности функциональных систем**
- Вызывает тоническое сокращение мышц, тормозит активность репаративных процессов, развитие коллатералей, приводит к гипоксии тканей, ацидозу, изменению трофики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

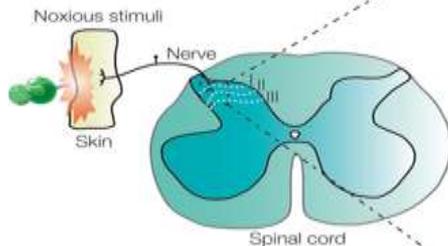
Медиаторы, участвующие в ноцицептивной передаче

- 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
- Такикинины - ноцицептивные чувствительные нейроны экспрессируют субстанцию P (SP) и нейрокинин A (НКА); SP – является агонистом NK_1 -рецепторов, НКА - агонист NK_2 -рецепторов

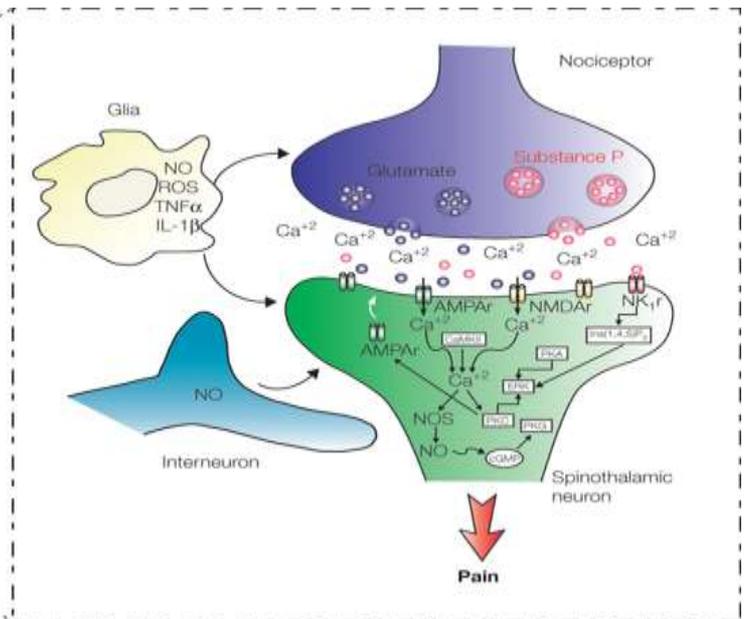
Задние рога спинного мозга

- 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, 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**

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, MOP*	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, DOP*	Энкефалины β-эндорфин	Кора головного мозга, миндалевидное тело, неостриатум, таламус, гипоталамус, спинной мозг	Анальгезия, психотомиметический эффект, угнетение дыхания, тахикардия, судороги, зависимость
κ, KOP*	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 обезбоживания:
 - 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.)

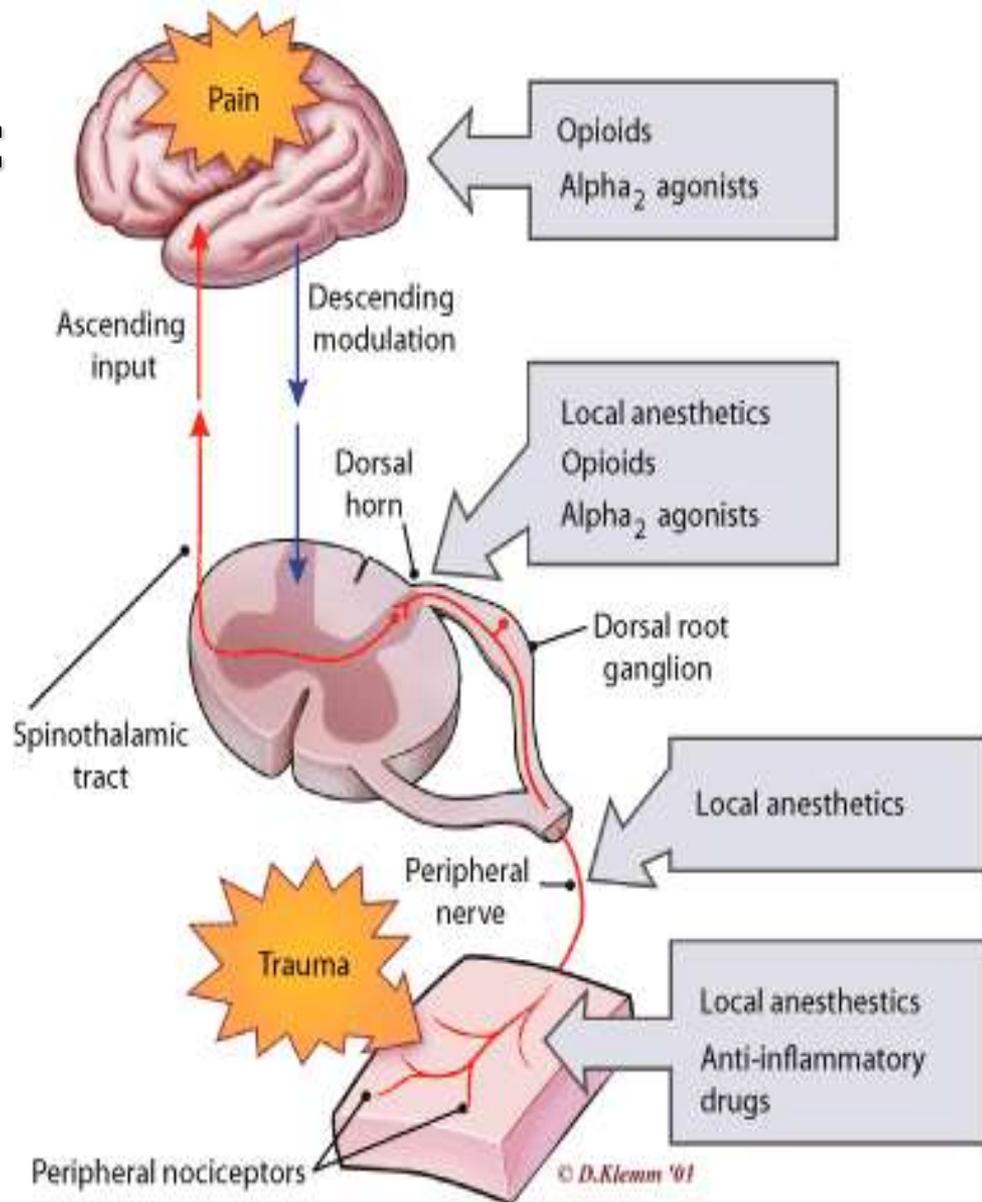
Фармакологические методы обезболивания

- 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 наркотических (опиоидных) анальгетиков по химической структуре

■ производные фенантрена

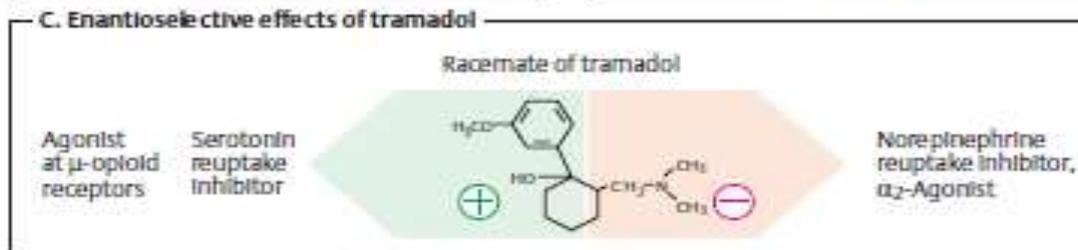
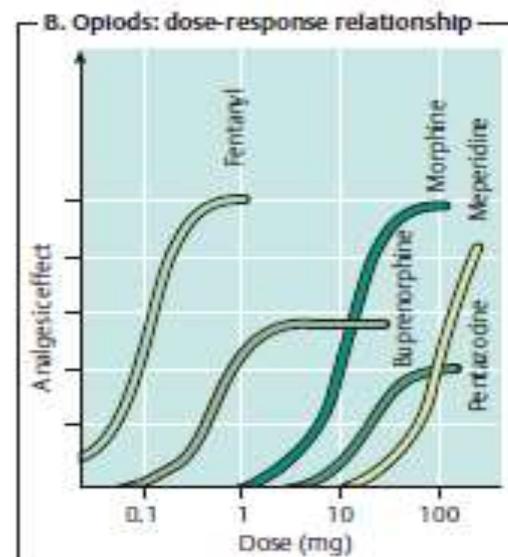
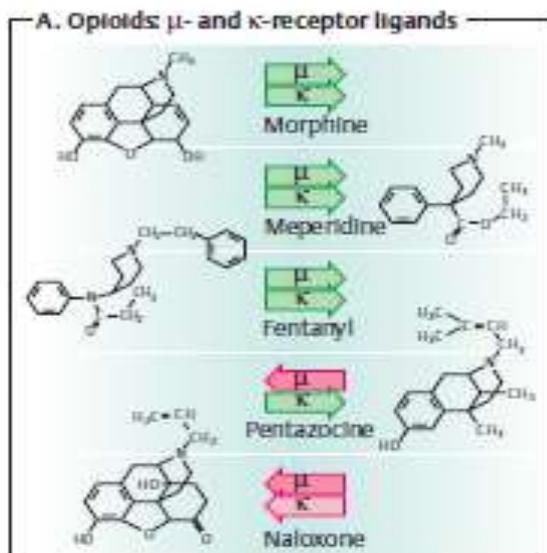
- морфин (μ -рецепторы +++; κ +; δ +)
- бупренорфин (μ -рецепторы +++; κ -; δ -)

■ 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)**
- **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)**

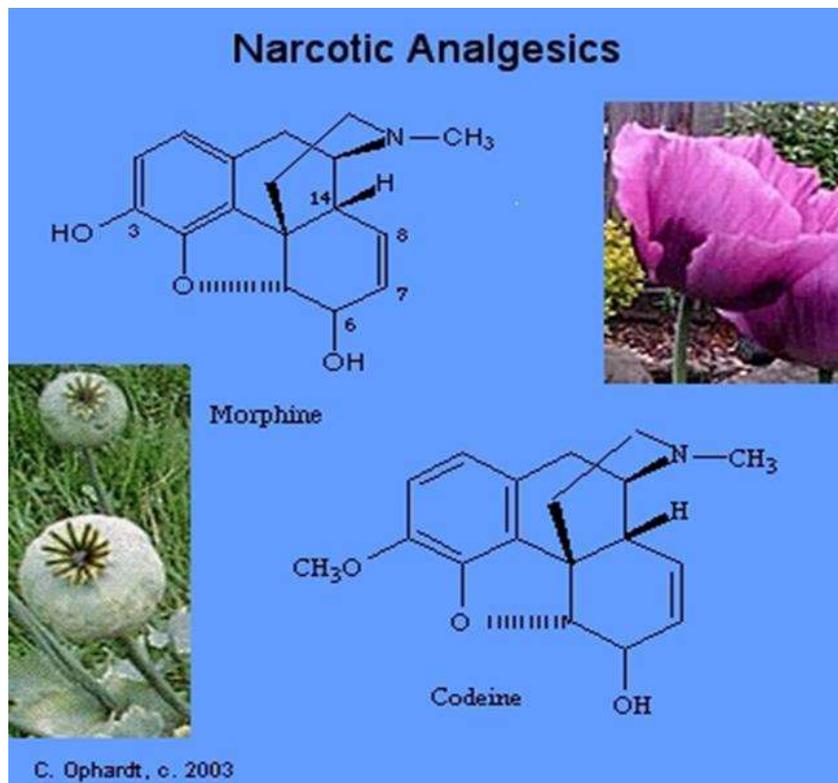
Природный источник опиоидных анальгетиков

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»

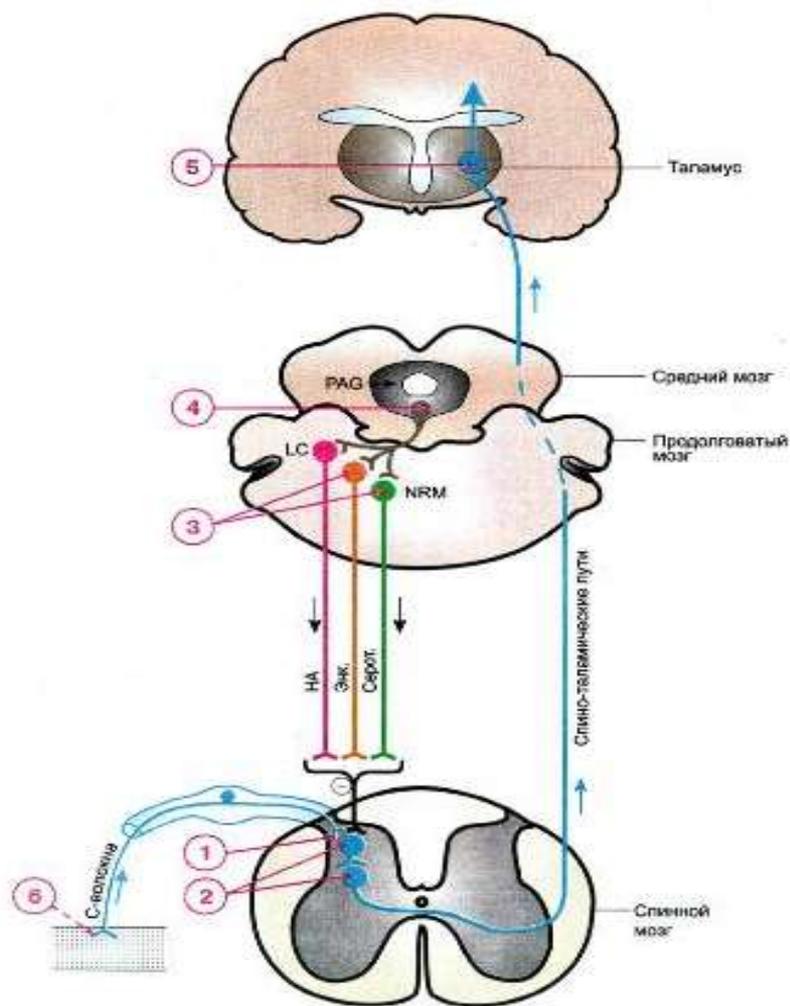


- Морфин выделен из опия в 1806 году ганноверским фармацевтом Сертюрнером, который назвал по имени древнегреческого бога сновидений Морфея, сына Гипноса (Morpheus, от греч. morphe – «форма», являлся в сноведениях в образах людей, животных, природных стихий)
- Вскоре были выделены кодеин (метилморфин; 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 — 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, холестаза**
- **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-деметилированный 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)

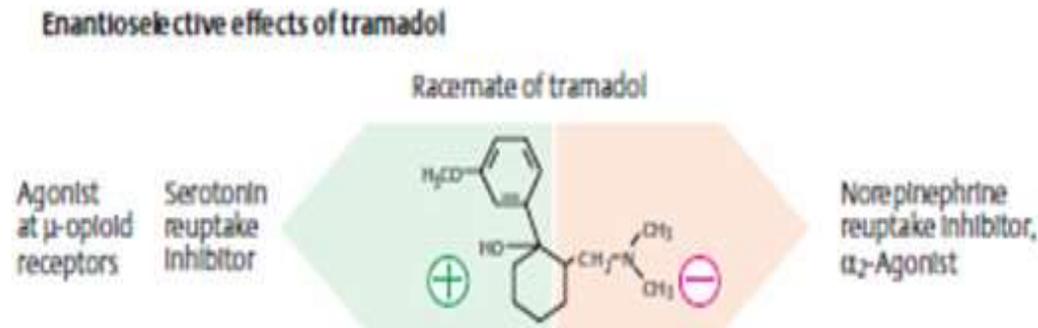
Бупренорфин

- **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



Лекарственная зависимость

Понятие о психоактивных, психотропных и наркотических веществах

- **Психоактивное вещество – это вещество, вызывающее патологическое пристрастие, оказывающее стимулирующее или депрессивное воздействие на ЦНС, вызывающее галлюцинации или нарушения моторной функции, мышления, поведения, восприятия, настроения (медицинское понятие)**
- **Психотропное вещество – это психоактивное вещество, «злоупотребление» которым, может представлять опасность для здоровья населения или социальную проблему (учитываются медицинский и социальный аспекты)**
- **Термин «наркотическое вещество» включает аспекты:**
 - **Медицинский**
 - **Социальный**
 - **Юридический (закреплено законодательным актом)**
- **Средство признается наркотическим только при соответствии всем трем критериям**

Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ

- **Список I - наркотические средства и психотропные вещества, запрещенные для производства и применения на людях и не подлежащие включению в рецептурные справочники и учебные пособия**
- **Список II - наркотические лекарственные средства (морфин, бупренорфин, фентанил, кетамин и др.)**
- **Список III - психотропные вещества, в отношении которых допускается исключение некоторых мер контроля (буторфанол, лоразепам, диазепам и др.)**
- **Список IV - прекурсоры, в отношении которых устанавливаются меры контроля (ангидрид уксусной кислоты, псевдоэфедрин, эрготамин и т.д.)**

➤ **Вещества, используемые при производстве, изготовлении, переработке наркотических средств и психотропных препаратов**

Понятия наркомания и токсикомания

- Термин «наркомания» (юридический термин) принят для обозначения болезненного состояния, вызванного потреблением наркотических средств (относятся случаи немедицинского потребления химических веществ или лекарственных средств, отнесенных к наркотическим средствам)
- Термин «токсикомания» относится к случаям употребления психоактивных веществ, не отнесенных к наркотическим средствам
- С медицинских и биологических позиций наркомания и токсикомания равнозначны

Понятие лекарственная зависимость

- **Лекарственная зависимость – непреодолимое стремление к приему лекарственных веществ с целью улучшения самочувствия, повышения настроения, а также устранения неприятных переживаний или ощущений, обусловленных прекращением приема этих средств**
- **Определение ВОЗ**
«психическое, а иногда также физическое состояние..., характеризующееся определенными поведенческими реакциями, которые всегда включают настоятельную потребность в постоянном или периодически возобновляемом приеме определенного средства для того, чтобы избежать неприятных симптомов, обусловленных прекращением приема этого средства»

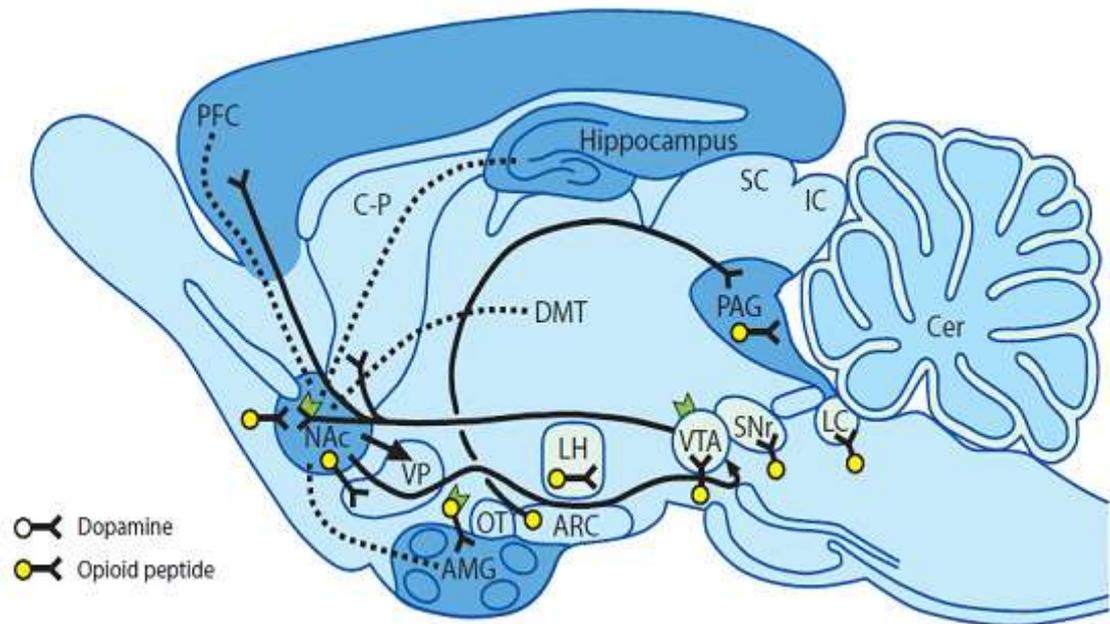
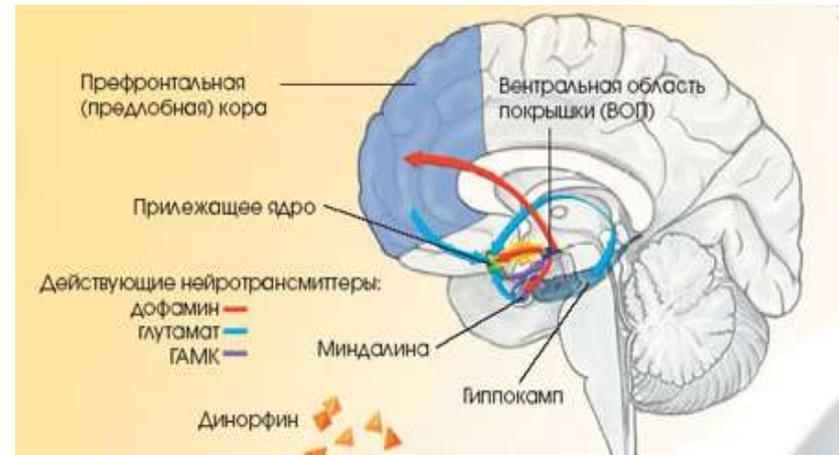
Система «награды» («reward» система)

- **Точка приложения наркотических препаратов и возникновение зависимости связаны с «reward» системой**
- **Механизм желаемого результата («кайфа», «прихода» и т.д.)**
 - **усиление дофаминергической нейротрансмиссии**
- **Естественные стимуляторы «reward» системы**
 - **пища, секс, вода и др.**
- **Результат активации «reward» системы**
 - **испытание чувства удовольствия и желание повторять этот стимул многократно**

Анатомия структур ЦНС, участвующих в формировании наркоманических синдромов

Система награды (reward system)

- **Центральное звено дофаминергические нейроны вентральной области покрышки (ventral tegmental area) проекции нейронов:**
 - прилежащее ядро (nucleus accumbens)
 - префронтальная кора
- **Нейроанатомические субстраты**
 - миндалина
 - околопроводное серое вещество
 - латеральный гипоталамус
 - ядра шва
 - голубое пятно
 - бледный шар



Синдромология наркоманий

- **Синдром наркотического опьянения**
- **Синдром измененной реактивности**
- **Синдром психической зависимости**
- **Синдром физической зависимости**
- **Синдром лишения (абстинентный синдром)**

- **Большой наркоманический синдром объединяет:**
 - **Синдром измененной реактивности**
 - **Синдром физической зависимости**
 - **Синдром психической зависимости**

Основные этапы развития наркоманий

■ Добровольный прием наркотического препарата

- Толерантность
- Физическая зависимость
- Сенситизация реакций на потребление наркотиков

обратимо

■ Компульсивный прием наркотического препарата

- Непреодолимая тяга к приему наркотического препарата
- Самодеструктивное поведение
- Аддикция*

высокий риск рецидива

* состояние физической и психической зависимости (addiction) - пристрастие

Синдром наркотического опьянения

- **Состояние психики - эйфория**
 - **эмоциональные переживания**
 - **психические проявления**
 - **соматические чувствования**
- **Расстройства восприятия**
 - **обострение (стимуляторы)**
 - **избирательность (опиаты)**
 - **снижение восприятия (седативные препараты)**
- **Расстройства мышления**
 - **нарушение процессов осмысления**
 - **бредовые идеи**
 - **снижение концентрации и качества мышления**
- **Соматоневрологические проявления**

Синдром измененной реактивности (толерантность)

- **Толерантность - сниженная биологическая или поведенческая реакция на повторное введение одного и того же количества вещества**
- **Требует увеличения доз для достижения желаемого (первоначального) эффекта**
- **Механизмы возникновения толерантности**
- **Гомеостатические адаптивные изменения в нейрональных сетях головного мозга, направленные на уменьшение активности наркотического препарата**
- **Фармакокинетическая адаптация
(н-р, метаболическая толерантность связана с повышением выведения наркотика при хроническом применении)**
- **Фармакодинамическая адаптация
(связана с компенсаторными изменениями рецепторов, эффекторных систем, генома клетки)**

Синдром физической зависимости (основные понятия)

- **Физическая зависимость - адаптивное состояние, проявляющееся выраженными соматическими расстройствами при прекращении введения наркотика, вызывающего это состояние**
- **Синдром физической зависимости - состояние, характеризующееся развитием абстиненции после отмены наркотика или введения его антагонистов**
- **Абстиненция – комплекс расстройств, возникающих через определенное время после прекращения действия наркотиков, вызывающих зависимость (психические и физические расстройства)**

Основные проявления физической зависимости

- **Физическое (компульсивное) влечение**
- **Способность достигать состояния физического комфорта в интоксикации**
- **Абстинентный синдром**
- **отражает адаптацию организма, неудачную, дефектную саморегуляцию, попытку организма собственными ресурсами восстановить гомеостаз, соответствующий уровню физической зависимости**

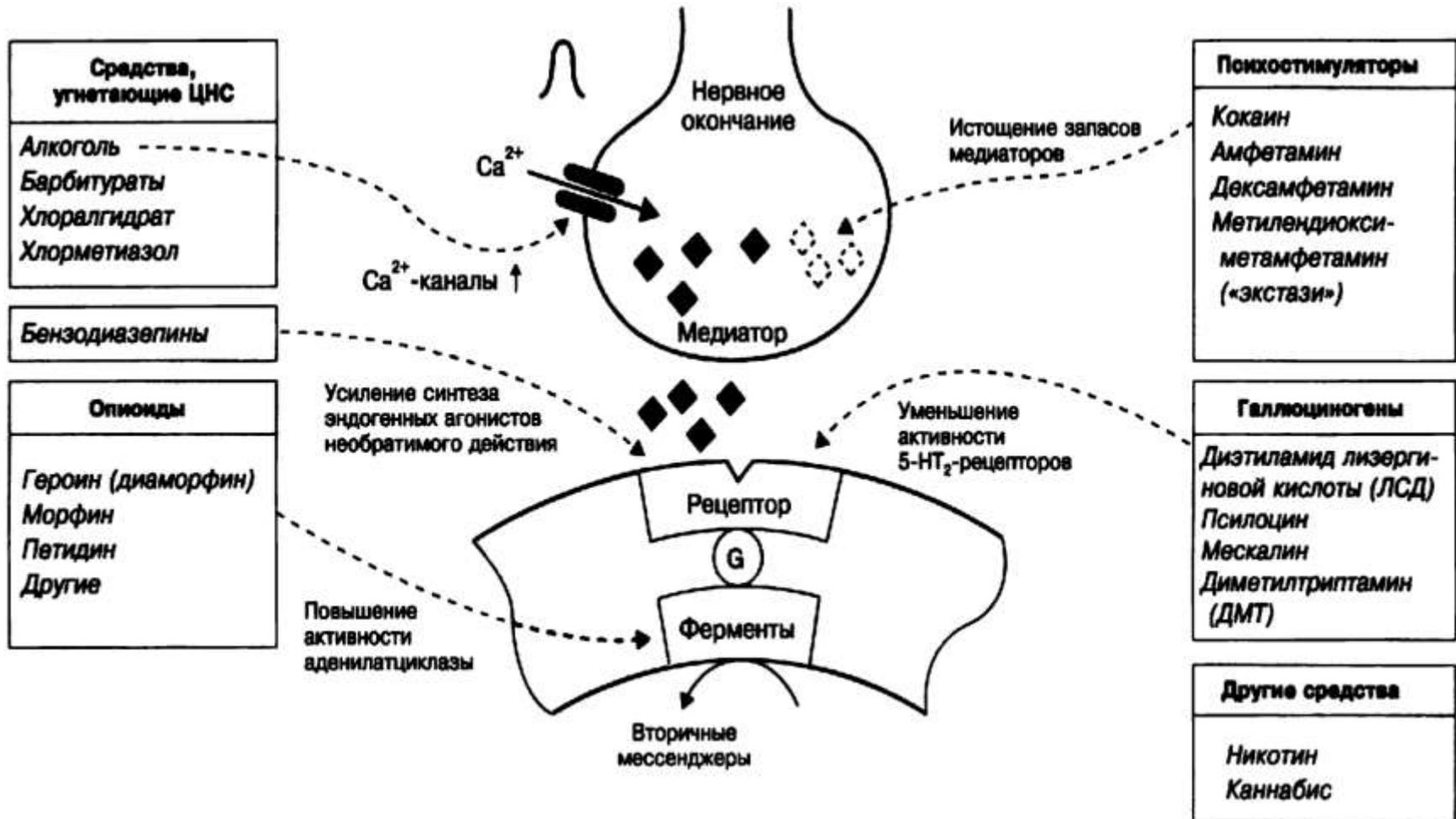
Синдром психической зависимости

- **Психическая зависимость - состояние организма, при котором наркотическое вещество вызывает чувство удовлетворения, подъема и требует периодического введения для нормализации психического состояния**
- **Синдром психической зависимости - патологическая потребность в употреблении наркотика во избежание нарушений психики или дискомфорта, возникающих при прекращении его приема (без абстиненции)**
- **Синдром психической зависимости включает:**
 - **психическое (обсессивное) влечение к наркотику**
 - **способность достижения психического комфорта в интоксикации**
 - **в формировании психической зависимости, главным образом, задействованы механизмы долговременной памяти, реализующиеся на уровне генома**

Вещества, вызывающие нарко-, токсикомании

- **Седативные средства**
 - наркотические анальгетики и опий
 - средства для наркоза
 - этанол
 - барбитураты
 - транквилизаторы (бензодиазепины)
- **Стимулирующие средства**
 - амфетамины (амфетамин, метамфетамин)
 - кокаин, крэк
 - эфедрин
 - никотин
 - кофеин
- **Психоделические средства (психодизлептики)**
 - LSD
 - мескалин
 - экстази (метилендиоксиметамфетамин, МДМА)
 - каннабиноиды (марихуана, гашиш)
 - летучие вещества (клеи, растворители (ацетон, пропан, бензин), летучие нитриты и закись азота)

Механизмы развития наркотического опьянения веществами, вызывающими нарко- и токсикомании



Синдром наркотического опьянения при приеме опиоидов

- **I фаза - улучшение настроения, радость, прилив тепла к частям тела, приятные тактильные ощущения в области живота и поясницы, прояснение в голове**
- **зуд носа, лба, подбородка, сухость во рту, резкий миоз**

- **II фаза - расслабление, психоэмоциональное благодушие, стремление к уединению, тишине, наркоман видит и слышит грезы**
- **Миоз, брадикардия, снижение ЧСС, угнетение болевой чувствительности**
- **Длительность 3-4 часа**

- **III фаза - поверхностный сон**
- **Длительность до 3-х часов**

- **IV фаза – резко появляется головная боль, беспокойство, тремор рук, век, кончика языка**
- ❖ **Передозировка – смерть от остановки дыхания**

Развитие зависимости к опиоидам

- **I фаза опиоидной абстиненции – острый период синдрома отмены развивается через 8-10 часов после употребления последней дозы**
 - **слезотечение, ринорея, зевота, потоотделение, мидриаз**
 - **беспокойный сон, слабость, озноб, «гусиная кожа», тошнота, рвота, понос, гипералгезия, мышечные боли, произвольные движения**
 - **Длительность 7-10 дней**

- **II фаза опиоидного синдрома отмены- отсроченная абстиненция**
 - **стремление к приему опиоидов, тревожность, бессонница**
 - **гипотензия, брадикардия, гипотермия, мидриаз, пониженная реактивность дыхательного центра на двуокись углерода**
 - **Длительность 26-30 недель**

Синдром барбитурового наркотического опьянения

- **I фаза - ощущения удара в голову, головокружение, нарушение координации, мышечная слабость, оглушение**
- **мидриаз, гиперемия кожи.**
- **II фаза - нецеленаправленное двигательное и непоследовательное речевое возбуждение. Веселое настроение может резко меняться, появляются агрессивность, грубость, раздражительность, депрессия**
- **выраженный мидриаз, гиперемия кожи, брадикардия, гипотония, гипотермия**
- **Длительность 2-3 часа.**
- **III фаза - сон**
- **IV фаза - слабость, головные боли, бессонница, дисфория**
- ❖ **Передозировка - смерть от остановки дыхания**

Развитие зависимости к производным барбитуровой кислоты

- Толерантность – увеличение дозы в 3-10 раз, перекрестная к бензодиазепинам, этанолу
- Синдром отмены
 - I фаза абстиненции – острый период синдрома отмены развивается через 8 часов после употребления последней дозы
 - беспокойство, тревога, тремор, мышечная слабость, мышечные подергивания, тошнота, рвота, понос
 - бледность, мидриаз
 - II фаза синдрома отмены через 16-48 часов, пик тяжести развивается к 3 дню воздержания
 - тревожность, стойкая бессонница
 - судороги, делирий, цветные зрительные галлюцинации, слуховые галлюцинации, бред преследования и другие психозоподобные проявления
- *Психическая зависимость* формируется от 3-4 месяцев до нескольких лет
- Быстрое развитие слабоумия (5-7 лет), смертность до 20%

Синдром наркотического опьянения при приеме бензодиазепинов

- **I фаза наркотического опьянения**
- **эйфория, прилив сил, увеличение двигательной активности, волны тепла по телу, ощущение легкости, координация движений не нарушена**
- **II фаза наркотического опьянения**
- **вялость, адинамия, нарушения сна, головная боль**
- **При употреблении с алкоголем возможна смерть от остановки дыхания**
- **При остром отравлении детоксикационная терапия с использованием блокатора бензодиазепиновых рецепторов флумазенила**

Развитие зависимости при злоупотреблении производными бензодиазепинов

- Толерантность может развиваться к седативному действию, но не к угнетению дыхания
- 15-30 кратное увеличение дозы

- Абстинентный синдром
- проявляется к концу суток
- длительность 2-3 недели
- клиническая картина близка к таковой барбитуратов

- Развитие психической зависимости

- Высокая смертность

Синдром наркотического опьянения при приеме кокаина

- Опьянение при в/в введении, период полувыведения очень короткий, эффект одной дозы около часа
- I фаза - краткое помрачение сознания, короткое, но интенсивное ощущение эйфории, блаженство, легкость тела, ощущение полета
- II фаза - волны тепла по телу, физическое блаженство, легкость тела, желание взлететь (как правило, человек бездвиген)
- III фаза - ясное сознание, улучшение настроения, прилив духовных и физических сил, повышение работоспособности, двигательное и речевое возбуждение, переоценка личности, возбужденность (напоминает маниакальные состояния)
 - тахикардия, повышение АД, тахипноэ, потливость
 - мидриаз, отсутствие аппетита
- IV фаза - физическая и психическая слабость
 - ❖ Передозировка
 - смерть в течение минут (аритмии, остановка дыхания, судороги)
 - Неотложные мероприятия
 - пропранолол, блокаторы кальциевых каналов, диазепам

Развитие зависимости при злоупотреблении кокаином

- **Толерантность**
2-3 кратное увеличение дозы
- **Абстиненция**
- **I фаза острый период синдрома отмены**
 - **чувство подавленности, депрессия, раздражительность, замешательство, бессонница, тяга к кокаину («ломка» 1-3 суток)**
 - **депрессия, апатия, повышенный аппетит, желание поспать (1-3 суток)**
- **II фаза синдрома отмены**
 - **улучшение самочувствия, наблюдается хороший сон (1-5 суток)**
 - **новый приступ депрессии, тревожности, раздражительности, скуки, потеря аппетита, угасание физиологических влечений, сильная тяга к кокаину**
 - **параноидальные психозы, галлюцинации, агрессивность**
- **Психическая зависимость (после 3-4 в/в инъекций) и незначительная физическая зависимость**

Механизм действия ЛСД и ЛСД-подобных галлюциногенов

- ЛСД (диэтиламид лизергиновой кислоты)
- Мескалин (фенилэтиламин)
- Псилобицин (индолэтиламин)
- Имеют сходство с тремя основными медиаторами норадреналином, дофамином и серотонином
- Возможный механизм действия
- увеличивают концентрацию метаболита серотонина - 5-оксииндолуксусной кислоты
- агонисты 5-НТ_{1А}- и 5-НТ_{1В}-рецепторов
- стимуляция пресинаптического высвобождения дофамина
- прямая стимуляция D₂-рецепторов

Основные эффекты ЛСД и ЛСД-подобных галлюциногенов

- **Соматические**
 - **головокружение, слабость, тремор, беспокойство, тошнота, парестезии**
 - **мидриаз, тахикардия, повышение АД**
- **Перцептивные**
 - **затуманенность зрения, искажение перспективы**
 - **оформленные зрительные и более аморфные слуховые галлюцинации**
 - **изменение восприятия времени**
- **Психические**
 - **нарушение памяти, затрудненность мышления, лабильность настроения**

Синдром наркотического опьянения при приеме психоделических веществ (ЛСД)

- **I фаза наркотического опьянения развивается через 15-20 минут после приема психоделических средств**
- **Психические проявления**
 - **эйфория, сильное ощущение счастья, чувство неуязвимости и отрешенности**
 - **в некоторых случаях отмечается перевозбуждение, агрессивность, суицидальные мысли или попытки**
- **Перцептивные**
 - **искажение восприятия окружающей обстановки, нарушение мышления, поведенческие расстройства**
 - **эмоциональные аффекты (неконтролируемый смех и плач)**
- **Соматические**
 - **слабость, головокружение, тремор, нарушение координации**
 - **тахикардия, повышение АД, мидриаз, гипертермия, тошнота**
- **II фаза наркотического опьянения отмечается через 2-3 часа**
 - **неясное сознание, искаженное чувство времени, пространства, нарушение схемы тела**
 - **яркие визуальные галлюцинации**
 - **синестезия (наркоманы «видят звуки» и «слышат цвета»)**

Развитие аддикции ЛСД и ЛСД-подобных галлюциногенов

- **Толерантность быстро развивается из-за адаптивных изменений серотониновых рецепторов**
- **Формируется психическая и физическая зависимость**
 - **Физическая зависимость выражена незначительно**
 - **Синдром отмены**
 - **вспыльчивость, злобность, агрессивность, тревожность, подозрительность**
 - **потеря аппетита, снижение массы тела, бессонница**
- **Последствия длительной наркотизации**
 - **необратимые изменения в структуре головного мозга (однократный прием ЛСД может вызвать изменение генома и необратимо повредить головной мозг)**
 - **психические нарушения различной степени тяжести, вплоть до полного распада личности**

Синдром наркотического опьянения при приеме канабиноидов

- I фаза наркотического опьянения
 - эйфория, чувство беззаботности, благополучия, релаксация
 - нарушается координация движений, повышенная разговорчивость, речь невнятная, неконтролируемый смех, нарушается познавательная способность
 - изменение чувственного восприятия, обостренное восприятие цвета, звуков, повышение остроты зрения, деперсонализация, нарушение восприятия времени, которые чередуются с периодами тревоги, замешательства, появлением галлюцинаций
- большие дозы - острый токсический психоз
 - заторможенность, вялость, сбивчивая речь у одних, агрессивность с немотивированными действиями у других
 - безудержная веселость, нарушение координации движений
 - изменение восприятия размеров предметов и их пространственных отношений, галлюцинации
 - состояние сильного голода или жажды, покраснение конъюнктивы, тахикардия, ортостатическая гипотензия, ринит
 - мышечная слабость, тремор, неустойчивость, усиление глубоких сухожильных рефлексов
- II фаза наркотического опьянения
 - Расслабление, дремотное состояние, сон

Развитие зависимости к канабиноидам

- Формируется психическая и физическая зависимость
- Толерантность развивается после длительного интенсивного применения
- Физическая зависимость выражена незначительно после хронического потребления очень высоких доз наркотика
- Синдром отмены
 - раздражительность, нетерпеливость, потеря аппетита, снижение массы тела, бессонница, озноб, тремор, потливость, диарея, фотофобия
- Последствия хронического применения
 - неразбериха в мыслях, разочарованность, депрессия и ощущение изолированности
 - нарушение координации, памяти, умственных способностей
 - замедленное половое развитие и созревание, включая нарушения спермообразования и менструального цикла
 - бронхит, рак легких

Синдром наркотического опьянения при использовании ингалянтов

- **Летучие ароматические вещества наркотического действия**
- **К наркотикам не относятся**
- **Опьяняющее действие развивается при высокой концентрации**
- **Промышленные растворители**
- **красители, растворители для красок, жира, клей, бензин, лак для волос, крем для обуви и т.д.**
- **Аэрозольные пропелленты**
- **Органические нитриты**
- **Синдром наркотического опьянения при вдыхании промышленных растворителей и аэрозольных пропеллентов (кратковременные эффекты 5-15 минут)**
- **эйфория, чувство опьянения, неадекватное поведение, нарушение координации**
- **дезориентация, ощущение замедления хода времени, галлюцинации («мультики»)**
- **Синдром наркотического опьянения при вдыхании органических нитритов**
- **эйфория, оцепенение, звон в ушах, головокружение, зрительные и слуховые расстройства, усиление сексуальных ощущений**
- **головокружение, тахикардия, понижение АД, покраснение кожи**

Принципы лечения наркоманий

- **Детоксикация и устранение абстинентного синдрома**
 - специфические лекарственные средства
 - симптоматическая терапия
- **Соматопсихическая коррекция и противорецидивная терапия**
 - На фоне полного воздержания от наркотиков
 - использование психотропных средств для снятия абстинентного синдрома и лечения наркомании
 - ✓ нейрорептики
 - ✓ антидепрессанты
 - ✓ транквилизаторы
 - ✓ снотворные средства
 - ✓ нормотимики
 - ✓ ноотропы
 - Альтернативный метод (в России не используется)
 - замена наркотика на длительнодействующий, менее активный и токсичный, например, при опиойной наркомании - синтетический агонист мю-опиоидных рецепторов метадон

Специфические лекарственные средства, применяемые для лечения наркоманий

- **Специфические лекарственные средства**
 - **антагонисты опиоидных рецепторов**
 - **налоксон*** (детоксикация), **налтрексон***
 - **блокаторы бензодиазепиновых рецепторов**
 - **флумазенил***
 - **дофаминомиметики**
 - **бромокриптин***
 - **препараты заместительной терапии**
 - **парциальные агонисты мю-опиоидных рецепторов**
 - ✓ **бупренорфин***
 - ✓ **трамадол*** (препарат смешанного типа действия)
 - **полный агонист мю-опиоидных рецепторов**
(в России не используется)
 - ✓ **метадон**

Опиоидные антагонисты

- Налоксон и налтрексон являются конкурентными антагонистами мю-, каппа- и дельта-опиоидных рецепторов с высокой аффинностью по отношению к мю-рецепторам и полным отсутствием мю-рецепторной эффективности
 - обладают различными фармакокинетическими профилями (различные показания к применению)
- Налоксон
 - низкая биодоступность
 - быстрое начало действия после парентерального введения
 - купирование побочных эффектов при острой интоксикации опиоидами
 - не используется для поддерживающей терапии (короткая продолжительность эффекта, соответственно, риск «ре-наркотизации» при злоупотреблении длительнодействующими опиоидами)
- Налтрексон
 - эффективен при приеме внутрь с длительной продолжительностью действия
 - препарат поддерживающей терапии при опиоидной наркомании
- Налоксон и налтрексон могут комбинироваться с мю-агонистами или парциальными агонистами