

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ

М. А. Венгер, А. В. Волчек, Н. А. Бизунок

АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2020

УДК 615.212(075.8)
ББК 52.81я73
В29

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 16.10.2019 г., протокол № 2

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета М. Р. Конорев; д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии Белорусского государственного медицинского университета А. В. Хапалюк

Венгер, М. А.

В29 Анальгетические средства : учебно-методическое пособие / М. А. Венгер, А. В. Волчек, Н. А. Бизунок. – Минск : БГМУ, 2020. – 60 с.

ISBN 978-985-21-0508-8.

Содержатся сведения о фармакокинетике и фармакодинамике анальгетических средств, областях их применения, побочных и токсических эффектах, а также задания для самостоятельной работы студентов.

Предназначено для студентов 3-го курса лечебного, педиатрического, военно-медицинского и медико-профилактического факультетов и 4-го курса фармацевтического факультета.

УДК 615.212(075.8)
ББК 52.81я73

Учебное издание

Венгер Мария Александровна
Волчек Александр Владимирович
Бизунок Наталья Анатольевна

АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Н. А. Бизунок

Редактор А. В. Лесив

Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 24.02.20. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хегох office».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 3,49. Уч.-изд. л. 3,12. Тираж 50 экз. Заказ 100.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-0508-8

© Венгер М. А., Волчек А. В., Бизунок Н. А., 2020

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2020

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий: 3 ч.

Чувство боли известно каждому человеку. Это сигнал тревоги, без которого мы не знали бы о появлении заболевания. Являясь нередко первым симптомом патологии, именно боль заставляет пациента обращаться к врачу. Это самая распространенная и сложная по субъективному восприятию жалоба пациентов.

Боль предостерегает от дальнейших повреждений и позволяет организму мобилизовать все защитные силы для предотвращения развития нежелательных патологических изменений. Однако не всегда боль выполняет физиологические функции: при определенных условиях она может трансформироваться в хронический болевой синдром, приобретая характер тяжелого страдания. Боль причиняет мучения миллионам людей во всем мире, значительно ухудшая качество жизни.

Боль — социальная проблема. Она сопровождает около 90 % всей патологии. По данным ВОЗ, ежедневно до 3,5 млн человек страдают от боли, причем у 50 % наблюдаются умеренные болевые ощущения, у 30 % — непереносимые. Большое количество пациентов (50–80 %) с онкологическими заболеваниями не получают удовлетворительной анальгезии.

С учетом широкой распространенности патологических процессов, сопровождающихся болями, которые могут сохраняться месяцами и годами, значимость анальгезирующих средств трудно переоценить. Устранение или облегчение боли улучшает соматическое и психическое состояние пациента, что благоприятно отражается на качестве жизни, течении и прогнозе заболевания. В связи с этим врач должен хорошо ориентироваться как в оценке болевого синдрома, так и в различных методах его лечения.

Цель занятия: приобрести специальные знания о фармакокинетике и фармакодинамике различных классов анальгетиков, областях их применения, побочных и токсических эффектах.

Задачи занятия:

1. Ознакомиться с современными представлениями о восприятии и регулировании чувства боли.
2. Ознакомиться с существующими анальгетическими средствами, принципами их классификации.
3. Изучить фармакокинетические свойства, молекулярные и клеточные механизмы действия, основные фармакологические эффекты, области и принципы применения, побочные и токсические эффекты различных анальгетических средств.
4. Закрепить практические навыки по составлению рецептов и выписыванию анальгетиков в различных лекарственных формах (прил. 1).

Требования к исходному уровню знаний. Для полного освоения темы следует повторить:

– из анатомии человека: общий план строения нервной системы: отделы центральной и периферической нервной системы (топография, внешнее и внутреннее строение, функции); структурно-функциональные единицы нервной системы; проводящие пути головного и спинного мозга;

– нормальной физиологии: синапс, особенности строения и функций синапсов в ЦНС; нейромедиаторы, их классификацию, синтез, механизм секреции в синаптическую щель, взаимодействие с рецепторами постсинаптической мембраны; физиологические свойства нервных клеток, функции структурных элементов нейрона; основные принципы возникновения и распространения возбуждения в нейроне; объединение нейронов в нервные цепи (их виды и функции); понятие о проводящих путях и их функциях; взаимодействие процессов возбуждения и торможения; взаимодействие между различными уровнями ЦНС в процессе регуляции функций; ноцицепцию, особенности строения и свойства проводящих путей и центральных отделов; центральные механизмы боли; антиноцицептивные системы, нейрохимию антиноцицепции;

– биологической химии: молекулярные механизмы синаптической передачи в нервной системе; нейромедиаторы, механизмы синтеза и распада; роль биогенных аминов; активные пептиды головного мозга;

– патологической физиологии: боль, ее виды, механизмы и биологическое значение; основы обезболивания.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Строение и функции нервной системы — центральной и периферической.

2. Нейрон как структурно-функциональная единица нервной системы: строение, свойства и функции.

3. Синапс: строение, механизмы синаптической передачи сигнала, синтез и распад нейромедиаторов (норадреналин, серотонин, дофамин, ацетилхолин, γ -аминомасляная кислота, глутамат).

4. Основные причины и механизмы развития болевого ощущения, механизмы купирования боли.

5. Строение и функции ноцицептивной и антиноцицептивной систем; основные медиаторы боли.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Боль как медицинская и социальная проблема.

2. Современные представления о механизме формирования болевого ощущения; роль ноцицептивной и антиноцицептивной систем.

3. Фармакологическая регуляция болевой чувствительности.

4. Классификация анальгетических средств.

5. Фармакодинамика и фармакокинетика анальгетических средств.
6. Основные побочные и токсические эффекты анальгетических средств.
7. Клиническое применение анальгетических средств.

БОЛЬ

В настоящей главе с позиций фармакологии рассмотрены общие вопросы физиологии и патологической физиологии ноцицепции и антиноцицепции, механизмы возникновения боли, а также методы оценки интенсивности болевых ощущений.

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ БОЛИ

Легче находятся такие люди, которые добровольно идут на смерть, чем такие, которые терпеливо переносят боль.

Гай Юлий Цезарь

На протяжении всей истории человечества боль была неотъемлемой частью жизни людей, однако объяснить ее природу долгое время не могли. Любая болезнь, равно как и исцеление, считались проявлением воли высших сил. Например, древние греки считали, что причиной боли являются стрелы, выпущенные богом. В Древнем Египте, Индии, Китае существовали представления о том, что боль возникает в результате воздействия извне, от проникновения злых духов в организм. Поэтому процесс лечения предполагал такие манипуляции, которые в буквальном смысле могли бы выгнать духов наружу: потение, рвота, испражнения, вскрытие тел. Применялись также разного рода заклинания, ритуалы.

Философы Древней Греции отвергали мифические представления о человеческом организме в пользу рационального и предлагали несколько теорий возникновения боли, ее роли и функции. Гиппократ считал, что боль вызвана дисбалансом в жизненно важных жидкостях организма. Платон утверждал, что боль образуется в сердце или печени и отражает эмоциональное состояние человека. Аристотель полагал, что интенсивное чувство света, звука, осязания благодаря внутренним процессам, происходящим в сердце, также может создавать боль. В качестве центрального органа ощущения боли древние греки указывали сердце. Египтяне выявили связь между периферической и центральной нервной системой при возникновении боли. Спустя 400 лет римский мыслитель Гален, обнаружив работы египтян, значительно развил предложенную ими модель нервной системы. Он считал, что боль представляет собой ощущение и, как и другие ощущения, рождается в мозге.

Несмотря на то, что развитие научных представлений способствовало вытеснению сверхъестественного из концепции боли, вплоть до второй половины XVII в. в Европе боль считалась страданием души, связанным с несовершенством мира. В Средние века и во времена Ренессанса споры о природе боли продолжались, однако попытки объяснить боль с позиции мистицизма предпринимались реже. Рене Декарт указывал на ведущую роль мозга в формировании боли (1664). Его вклад в понимание боли оказался значительным: его идея о том, что существует специфическая болевая система, которая осуществляет передачу сообщений от болевых рецепторов на коже человека в его мозг, предопределила биомедицинское понимание боли на многие десятилетия вперед.

Существенный прогресс в понимании боли, произошедший в XVIII–XIX вв., связан с открытием анатомического деления спинного мозга на сенсорный и моторный отделы. В это время сформировались две основные теории о боли: теория специфичности и теория интенсивности. Согласно теории специфичности боль является отдельным ощущением, ответом на некое опасное воздействие на организм. Этот механизм боли, как ответной реакции на такое воздействие, получил название ноцицепции, которое предложил английский физиолог Чарльз Скотт Шеррингтон. Теория интенсивности представляла боль не как отдельное ощущение, а как следствие чрезмерной стимуляции других ощущений. Согласно данной теории боль появляется, когда стимуляция сенсорной системы достигает критического уровня. Несмотря на отличия, теории специфичности и интенсивности объединяет то, что в обеих боль рассматривается как ощущение, возникающее в ответ на некий стимул.

Важным этапом в развитии теории боли явились поиски рецепторов — специализированных структур нервной ткани, превращающих внешние болевые стимулы в кодированные сигналы. Максимилиан фон Фрей выдвинул гипотезу о существовании в коже и слизистых оболочках болевых рецепторов (1894). Он пришел к выводу, что болевые стимулы воспринимаются концевыми разветвлениями чувствительных волокон — свободными нервными окончаниями.

В конце XX в. был совершен значительный прорыв в изучении механизмов боли. Получены экспериментальные данные о роли свободных нервных окончаний в восприятии повреждающих стимулов, выявлена связь между функцией афферентных волокон и ощущениями боли, прослежены основные восходящие пути и нервные структуры, осуществляющие передачу, обработку и восприятие болевой информации, определены нейромедиаторы болевых реакций. На основании всех этих данных были сформулированы представления о ноцицептивной и антиноцицептивной системах (от лат. *posse* — повреждать и *serere* — воспринимать), являющихся морфофункциональной основой регуляции болевой чувствительности.

До сих пор не решены многие проблемы боли. Например, невозможно объективно измерить болевые ощущения, поскольку ни давление крови, ни сканирование, ни всевозможные анализы и диагностические методы боль не фиксируют. Врач может лишь выслушивать жалобы и на основе субъективных ощущений пациента ставить диагноз и назначать лечение.

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ БОЛЬ

Существует множество определений понятия «боль». Группа экспертов Международной ассоциации по изучению боли (Н. Merskey, N. Bogduk, 1994) выработала следующее определение: «боль — это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения».

В соответствии с этим определением ощущение боли может возникать не только при повреждении ткани или в условиях его риска, но даже при отсутствии какого-либо повреждения. В последнем случае причиной возникновения ощущения боли является наличие психических расстройств, которые в значительной степени изменяют восприятие реальности пациентом.

Поскольку боль — сложный психофизиологический феномен, в который вовлечены механизмы регуляции и формирования эмоций, моторные, гуморальные и гемодинамические проявления, а, следовательно, и изменение функционирования органов и систем органов, в литературе нередко используется еще один термин — болевой синдром (табл. 1).

Таблица 1

Влияние болевого синдрома на органы и системы (А. Н. Грицай, 2013)

| Система | Эффект |
|---------------------|---|
| Сердечно-сосудистая | Тахикардия, гипертензия, аритмии, острая ишемия миокарда |
| Дыхательная | Снижение дыхательного объема и жизненной емкости легких, нарушения дренажа мокроты, ателектазы, пневмония, гипоксемия |
| ЖКТ | Парез кишечника, транслокация бактериальной флоры |
| Крови | Гиперкоагуляция, тромбозы глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочной артерии |
| ЦНС | Формирование хронического болевого синдрома, бессонница, тревога, аффективные расстройства |

Сегодня существует несколько точек зрения на проблему боли. Прежде всего обсуждается вопрос: боль — это физиологическая или патологическая реакция организма? Часть исследователей считает, что боль — это патологическая реакция организма, другие называют боль нормальным физиологическим защитным механизмом. Известно, что у людей, лишенных чувства боли в результате травмы, инфекционного поражения или врожденной патологии, продолжительность жизни меньше, поэтому боль, несмотря на страдания,

которые она приносит, оказывается полезной, т. к. указывает на то, что в организме что-то не в порядке.

Врожденная нечувствительность к боли (врожденная анальгезия) — это редкое генное заболевание, при котором полностью отсутствует чувство боли. Вследствие повторяющейся травматизации с последующим инфицированием ран продолжительность жизни таких пациентов снижена. Типичные виды повреждений при врожденной нечувствительности к боли — ожоги, откусывание кончика языка, переломы костей, травмы роговицы.

Ощущение боли вызывается различными агентами, которых объединяет общее свойство — опасность повредить организм. Болевой сигнал играет двойную роль:

- мобилизует организм на защиту от патогенного агента. Например, боль при повреждении ткани сочетается с развитием стрессорной реакции, активацией фагоцитоза, пролиферацией клеток, изменениями кровообращения и т. п.; существенна также защитная поведенческая реакция на боль, направленная либо на «уход» от действия повреждающего фактора (отдергивание руки от повреждающего предмета) либо на его ликвидацию (например, на извлечение из кожи инородного тела);

- способствует охранительному ограничению функции затронутого болью органа. Например, болевое ощущение при инфаркте миокарда сопровождается страхом смерти; это заставляет пациента ограничить двигательную активность, что, в свою очередь, снижает гемодинамическую нагрузку на сердце.

Таким образом, боль исполняет физиологическую роль. Однако положительное значение боль имеет только до тех пор, пока она реализует сигнальную функцию и обеспечивает мобилизацию защитных сил организма. Как только сигнальная функция боли исчерпывается, боль превращается в повреждающий фактор, вызывая длительное страдание. Такую боль называют патологической.

Грань, отделяющая физиологическую боль от патологической, достаточно условна. Боль всегда субъективна, каждый человек испытывает ее по-своему. Степень ответных реакций организма и характер боли во многом определяются не только повреждением, но и индивидуальным опытом человека, его отношением к повреждению. Одно и то же раздражение в одних условиях может вызвать нестерпимую боль, в других — оказаться незамеченным.

Рядом исследователей показано, что мужчины и женщины переносят боль по-разному. Так, женщины переносят боль лучше, чем мужчины. Определенные гендерные различия в восприятии боли связаны с гормональными особенностями женского организма. Прогестерону свойственно потенцирование анальгезии, доказательством чему служит изменение выраженности или исчезновение мигрени в середине лютеиновой фазы менструального

цикла или при беременности. Снижение уровня эстрогена может увеличить интенсивность болевого синдрома, что служит причиной усиления выраженности боли при суставном синдроме у женщин в менопаузе.

Люди среднего возраста лучше переносят боль, нежели пожилые и дети. Особенности психологического состояния в значительной степени определяют формирование болевого сигнала и реакции на боль. Усталый, встревоженный или огорченный человек ощущает боль гораздо острее. Усиливают ее также страх и отвращение. Приподнятое настроение, радость и восторг могут замаскировать боль, приглушить ее; практически не чувствует боли и смертельно напуганный человек.

Есть данные о различиях в чувствительности к боли у представителей различных национальностей. Была выявлена большая толерантность к боли у выходцев из стран Закавказья и меньшая — среди африканцев.

По-разному реагируют на болевое воздействие разные ткани человеческого организма. Например, укол иглой острее ощущает кожа, а не мышца, надрезы на внутренних органах вообще безболезненны, а вот их сокращения и растяжения очень ощутимы.

Ноцицептивная и антиноцицептивная системы

Ноцицептивная система, обеспечивающая формирование боли, является многоуровневой и иерархически организованной. Физиологическая ноцицепция включает четыре основных процесса:

1) трансдукцию — процесс, при котором повреждающее воздействие трансформируется в виде электрической активности в свободных неинкапсулированных нервных окончаниях (ноцицепторах);

2) трансмиссию — проведение возникших импульсов по системе чувствительных нервных волокон и путей в ЦНС;

3) модуляцию — процесс изменения ноцицептивной информации антиноцицептивными влияниями ЦНС;

4) перцепцию — субъективное эмоциональное ощущение, воспринимаемое как боль и формирующееся под воздействием генетически детерминированных свойств ЦНС и ситуационно меняющихся раздражений с периферии.

Трансдукция

Болевые рецепторы (ноцицепторы) — свободно расположенные окончания тонких миелинизированных афферентных волокон группы А-δ и немиелинизированных афферентных волокон группы С. Они относятся к группе высокопороговых рецепторов, т. е. возбуждающихся при воздействии сильных повреждающих раздражителей (сильное сжатие, уколы, сильные температурные воздействия и т. д.). Из-за различной чувствительности к ме-

ханическим, термическим и химическим стимулам ноцицепторы представляют гетерогенную группу. Некоторые ноцицепторы реагируют исключительно на химические стимулы, другие — на механические или температурные. Часть ноцицепторов («молчащие» ноцицепторы) в нормальных условиях не отвечают ни на один из этих раздражителей и становятся возбудимыми после повреждения или воспаления тканей.

Активация ноцицепторов происходит под воздействием аллогенов. **Аллогены** — это факторы, способные вызывать ощущение боли. По источнику происхождения аллогены бывают:

- экзогенные;
- эндогенные.

По своей природе *экзогенные аллогены* могут быть:

- механическими (удар, разрез, сдавление, растяжение и др.);
- физическими (высокие и низкие температуры, свет, звук, высокое и низкое барометрическое давление и др.);
- химическими (кислоты, щелочи, соли, никотин и др.).

Различают следующие *эндогенные аллогены*:

1. Тканевые, выделяющиеся во внеклеточную среду при повреждении тканей из тучных клеток (гистамин), тромбоцитов (серотонин, АТФ), нейтрофилов (лейкотриены), макрофагов (интерлейкин 1, фактор некроза опухоли α — TNF α), эндотелия (интерлейкин 1, фактор некроза опухоли α , эндотелины, простагландины, оксид азота).

2. Плазменные (брадикинин, простагландины), повышающие чувствительность ноцицепторов к другим аллогенам.

3. Аллогены, выделяющиеся из периферических окончаний С-ноцицепторов (субстанция Р, нейрокинин А, кокальцигенин — CGRP). Они воздействуют на мембранные рецепторы того же самого нервного окончания.

В основном аллогены реализуют свое возбуждающее воздействие на окончания ноцицепторов посредством их взаимодействия с мембранными рецепторами. В настоящее время на мембране свободного нервного окончания ноцицепторов идентифицированы рецепторы к брадикинину, серотонину, простагландинам, АТФ, гистамину, иону водорода, температуре выше 43 °С (капсаициновые рецепторы).

Трансмиссия

Нервные импульсы, возникшие при возбуждении ноцицептивных рецепторов, по периферическим нервам попадают в спинной мозг. Периферические проводники болевой чувствительности — афферентные волокна группы А- δ и группы С — являются периферическими отростками нейронов, тела которых располагаются в спинальных ганглиях.

Афферентные волокна группы А-δ толстые, миелиновые, имеют диаметр от 1 до 4 мкм, проводят импульсы со скоростью 5–30 м/с. При этом возникает так называемая **эпикритическая боль**. Она имеет точную локализацию, продолжается в течение воздействия повреждающего фактора, носит характер острой, резкой, колющей.

Афферентные волокна группы С тонкие, безмиелиновые, имеют диаметр 0,21 мкм и проводят импульсы со скоростью 0,5–2 м/с. Их возбуждение сопровождается **протопатической болью**, т. е. плохо локализованным, приступообразным, диффузным неприятным жгучим ощущением.

Центральные отростки тел ноцицепторов входят в состав задних корешков в спинной мозг или направляются в продолговатый мозг в составе чувствительного корешка тройничного нерва. Задние рога спинного мозга считаются первым центром, воспринимающим болевые импульсы. В задних рогах спинного мозга и чувствительных ядрах тройничного нерва происходит первичная переработка ноцицептивной информации и ее передача в структуры головного мозга по спиноталамическому, спиноретикулярному и спиномезэнцефалическому трактам.

Спиноталамический тракт оканчивается на специфических ядрах таламуса. Ноцицептивным нейронам спиноталамического тракта придается важное значение в формировании компонента боли, обеспечивающего восприятие места и характера повреждения.

Спиноретикулярный тракт оканчивается в ретикулярной формации продолговатого мозга. Ему отводится важная роль в проведении сигналов, ответственных за развитие сложных реакций, сопровождающихся выраженными эмоциональными, вегетативными и двигательными проявлениями болевого поведения.

Основная часть аксонов **спиноталамического тракта** оканчивается в покрывке среднего мозга, центральном сером веществе ствола мозга и ядрах таламуса. Высказано предположение о том, что нейроны этого тракта участвуют в реализации мотивационных, эмоциональных и вегетативных компонентов болевой реакции и связаны с активацией антиноцицептивных структур головного и спинного мозга, осуществляющих нисходящее торможение спинальных ноцицептивных нейронов.

Большое значение в анализе ноцицептивных сигналов принадлежит ядрам таламуса. Из таламических ядер болевые сигналы поступают в кору больших полушарий, которая является высшим интегративным звеном ноцицептивной системы.

В активации нейронов ноцицептивной системы важная роль принадлежит возбуждающим аминокислотам (глутамат, аспартат), а также субстанции Р, нейрокинину А, кокальцигенину, оксиду азота, холецистокинину, нейротензину.

Модуляция

Восприятие боли человеком во многом зависит от баланса активности ноцицептивной и антиноцицептивной систем организма. Антиноцицептивная система состоит из нервных образований, относящихся к разным отделам ЦНС (выделяют стволовой, гипоталамический и корковый уровни антиноцицептивной системы). Она начинает активизироваться, когда болевой импульс достигает ствола мозга и таламуса. Ее активация приводит к угнетению восходящего ноцицептивного сигнала. Таким образом, система выполняет функции регуляции и поддержания болевого порога, ограничения уровня болевого возбуждения.

Толчком в развитии представлений об обезболивающей системе явилось открытие в ЦНС **опиатных рецепторов** — участков связывания опия и его производного (морфина). В результате взаимодействия морфина с опиатными рецепторами у человека формируется устойчивая анальгезия. Открытие опиатных рецепторов интенсифицировало поиск эндогенных аналогов морфина, вырабатываемых клетками самого организма. В конечном итоге они были обнаружены. Ими оказались пептиды: эндорфины, энкефалины, динарфины (табл. 2). Описано несколько видов опиоидных рецепторов, однако наиболее подробно изучены три типа: μ -, κ - и δ -рецепторы.

Таблица 2

Эндогенные пептиды с опиатоподобными свойствами — медиаторы антиноцицептивной системы

| Рецептор | Преимущественный активатор | Предшественники активаторов | Эффекты стимуляции |
|----------|--|--|---|
| μ | α -, β -, γ -, κ -эндорфины | Проопиомеланокортин (также из этого пептида образуются липотропин, адренокортикотропный гормон, меланокитстимулирующий гормон) | Супраспинальная и спинальная анальгезия; седативный эффект; эйфория; физическая и психическая зависимость; угнетение дыхания; возбуждение центров n. vagus: брадикардия, миоз, снижение моторики ЖКТ; изменение функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы |
| δ | Энкефалины (лейцил-энкефалин и метионил-энкефалин) | Проэнкефалин | Супраспинальная и спинальная анальгезия; изменение функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы |
| κ | Динарфины (A, B) | Продинарфин | Супраспинальная и спинальная анальгезия; выраженная седация; дисфория; снижение моторики ЖКТ; миоз |
| σ | Не установлено | — | Дисфория; галлюцинации; стимуляция дыхательной и сердечно-сосудистой систем |

Важную роль в механизмах регуляции болевой чувствительности играет **серотонинергическая система** мозга. Волокна нейронов, содержащих серотонин, вызывают торможение ноцицептивных нейронов. Стимуляция серотониновых рецепторов объясняет ослабление боли, вызываемое средствами, способствующими накоплению серотонина в ЦНС. В частности, трициклические антидепрессанты подавляют обратный захват серотонина и норадреналина в синапсах и тем самым усиливают нисходящее тормозное влияние на нейроны заднего рога спинного мозга. В связи с этим они используются для лечения отдельных видов хронической боли, в частности нейропатии.

Адренергические механизмы обезболивания. Норадренергическая система мозга также участвует в реализации антиноцицептивных эффектов. Нисходящие аксоны норадренергических нейронов голубоватого пятна образуют синаптические контакты с ноцицептивными нейронами, вызывают постсинаптическое торможение этих нейронов и блокаду распространения болевой чувствительности. Так, подтверждены анальгетические свойства центрального адреномиметика клонидина, применяющегося для лечения артериальной гипертензии.

ГАМК-ергические механизмы обезболивания. ГАМК (γ -аминомасляная кислота) — тормозной медиатор, регулирующий болевую чувствительность. Обнаружено, что болевое воздействие сопровождается повышением концентрации ГАМК в структурах переднего мозга. Это приводит к усилению процессов торможения и действует как защитный механизм. Доказано болеутоляющее действие антиконвульсантов, обладающих ГАМК-ергическим эффектом: была обоснована эффективность габапентина при лечении нейропатической боли, устойчивой к действию классических анальгетиков.

Холинергические механизмы обезболивания связаны с опиатной антиноцицептивной системой. Введение неостигмина (холиномиметик) усиливает обезболивающий эффект, что является результатом вовлечения ацетилхолина в реакцию обезболивания. Предполагают, что ацетилхолин связывается с центральными мускариновыми рецепторами и стимулирует высвобождение эндогенных опиоидных пептидов.

Важное значение в модуляции ноцицептивных сигналов придается и **эндогенным каннабиноидам** (арахидоноил-этаноламин — анандамид, 2-арахидоноил-глицерол — 2AG и др.). В организме человека выявлено два типа каннабиноидных рецепторов: CB1- и CB2-рецепторы. CB1-рецепторы, располагающиеся на пресинаптических нервных окончаниях, модулируют высвобождение возбуждающих или тормозных медиаторов. В результате активации CB1-рецепторов усиливается гиперполяризация пресинаптической мембраны и ухудшается проведение возбуждения.

Перцепция

Из таламических ядер болевые сигналы поступают в кору больших полушарий, которая является высшим интегративным звеном ноцицептивной системы. Соматосенсорные отделы коры больших полушарий осуществляют оценку болевых сигналов, формируя ощущения, связанные с локализацией, интенсивностью и характером болевого ощущения, а также обеспечивают формирование психических компонентов переживаемой боли и связанного с ней адекватного поведения.

В свою очередь, корковые отделы имеют тесные двусторонние связи со структурами лимбической системы, ретикулярной формацией ствола мозга, гипоталамусом. На уровне гипоталамуса и структур лимбического комплекса формируются эмоциональные и поведенческие реакции, вегетативные и эндокринные сдвиги, сопровождающие боль. Такая организация ноцицептивной системы в условиях повреждения обеспечивает включение не только сенсорных и мотивационно-аффективных компонентов боли, но и механизмов памяти, вегетативных реакций.

Таким образом, формирование болевого ощущения обеспечивается сложноорганизованной ноцицептивной системой, включающей сеть периферических ноцицепторов в чувствительных ганглиях и ноцицептивных нейронов, расположенных во многих структурах ЦНС, и структурами антиноцицептивной системы.

Виды боли

По временному аспекту различают боль острую и хроническую. Основным недостатком такого деления является то, что различие между острой и хронической болью является весьма субъективным. Так, существует много мнений по поводу длительности острой и хронической боли.

Острая боль длится, по мнению разных авторов, от 3 до 12 месяцев. Развитие острой боли связано, как правило, с вполне определенными болевыми раздражениями, ее длительность ограничивается временем восстановления поврежденных тканей или продолжительностью дисфункции гладкой мускулатуры.

Хроническая боль рассматривается как боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления. В клинике хронической считают боль, продолжительность которой сохраняется несколько недель, месяцев, даже лет. Продолжительность боли, по наблюдениям разных авторов, различна. Некоторые исследователи считают, что переход острой боли в хроническую происходит через 3 месяца, некоторые — через 6 либо даже через 12 месяцев.

Если острая боль является симптомом, то хроническая боль может стать самостоятельной болезнью.

По виду раздражаемых рецепторов боль может быть:

- экстероцептивной (поверхностной) при повреждении кожных покровов и слизистых оболочек;
- проприоцептивной (глубокой) при повреждении костей, суставов, скелетных мышц, соединительной ткани;
- интероцептивной (висцеральной) при растяжении, сдавлении, повреждении внутренних органов.

По локализации болевого ощущения в теле выделяют следующие виды боли: головную, лицевую, грудную, плевральную, сердечную, брюшную, печеночную, селезеночную, почечную, желудочную, кишечную, маточную, мочепузырную, поясничную, суставную, глазную, ушную и т. д.

По характеру болевого ощущения спектр болевых ощущений очень широк: от сверлящей и пронизывающей до ноющей и ломящей.

По нейрофизиологической классификации боль делится на три типа: ноцицептивная (возникает в ответ на действие раздражителя и поддерживается постоянным повреждением тканей); воспалительная (возникает в ответ на повреждение ткани и последующее воспаление); патологическая (результат неправильного функционирования нервной системы, возникает после повреждения нервной системы (нейропатическая боль) либо при условии, что такого повреждения нет (дисфункциональная боль).

В зависимости от вида нарушения жизненно важной константы организма выделяют:

- эпикритическую боль — возникает в результате повреждения целостности покровных барьеров (кожи, слизистых оболочек, суставных сумок), приводящего к выраженному нарушению постоянства внутренней среды. Эта боль острая, быстро и хорошо осознается, локализуется, детерминируется и дифференцируется, непродолжительная, к ней быстро развивается адаптация;
- протопатическую боль — возникает в результате нарушения окислительных процессов в тканях. Эта боль тупая, ноющая или грубая, относительно медленно и плохо осознается, локализуется, детерминируется и дифференцируется, продолжительная, адаптация к ней развивается медленно или не развивается вовсе.

Оценка выраженности болевого синдрома

Методы оценки боли разделяют на три вида:

- основанный на информации, полученной от пациента;
- основанный на наблюдении за изменением поведения пациента под влиянием боли;

– оценка изменения функций организма на фоне болевого ощущения: частота сердечных сокращений, артериальное давление, частота дыхания.

Обследование пациента, предъявляющего жалобы на боль, должно начаться с получения ответов на некоторые вопросы, что в дальнейшем может помочь в уточнении диагноза и выборе болеутоляющей терапии. Для простоты запоминания ответы обозначены только одним словом, первая буква которого выделена жирным шрифтом:

– **П** — провокация (факторы, способствующие появлению боли и ее уменьшению);

– **О** — область, являющаяся источником боли («карта» боли);

– **Х** — характер (жжение, распирание и др.);

– **И** — интенсивность (в баллах);

– **В** — время (когда боль началась, ее длительность, частота).

Для оценки выраженности боли и эффективности болеутоляющей терапии используют различные визуально-аналоговые шкалы (рис.). Пациенту предлагают отметить на горизонтальной линии, соединяющей слова «нет боли» и «нестерпимая боль» тот участок, который, по его мнению, характеризует выраженность его болевых ощущений. Также визуально-аналоговая шкала может быть представлена на линейке, имеющей 100 или 10 делений. Возможно применение шкалы вербальной оценки: нет боли, небольшая боль, терпимая, нестерпимая.



Рис. Визуально-аналоговая шкала для оценки выраженности боли

АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА. ИХ КЛАССИФИКАЦИЯ

Сегодня выбор различных методов анальгезии достаточно широк. Не все способы можно использовать в амбулаторной практике, т. к. применение некоторых из них осуществляется только в условиях стационара. Врач, к которому в первую очередь обращаются пациенты с жалобами на боль, должен иметь представление о классификации болеутоляющих средств и знать, какие из них могут применяться в амбулаторной практике.

Анальгетики — это лекарственные средства, которые избирательно подавляют болевую чувствительность. В терапевтических дозах они не вызывают потерю сознания, не угнетают другие виды чувствительности (температурную, тактильную и др.) и не нарушают двигательные функции. Этим они отличаются от средств для наркоза, которые устраняют ощущение боли, но при этом выключают сознание и другие виды чувствительности, а также от местных анестетиков, которые неизбирательно угнетают все виды чувствительности.

Классификация анальгетиков:

1. Наркотические анальгетики (опиоиды):
 - полные агонисты опиоидных рецепторов:
 - а) природные алкалоиды опия (производные фенантрена) — морфин, героин, кодеин, дигидрокодеин, омнопон;
 - б) фенилпиперидины — тримеперидин, фентанил;
 - в) дифенилпропиламины — метадон, декстропропоксифен;
 - частичные агонисты опиоидных рецепторов — бупренорфин.
 - агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов — пентазоцин, буторфанол, налбуфин.
 - антагонисты опиоидов — налоксон, налтрексон.
2. Анальгетики со смешанным (опиоидным и неопиоидным) механизмом действия — трамадол, тапентадол.
3. Ненаркотические анальгетики:
 - центрального действия — нефопам, флупиртин.
 - анальгетики-антипиретики:
 - а) ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) центрального действия — парацетамол;
 - б) ингибиторы ЦОГ в периферических тканях и ЦНС — ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, кеторолак, метамизол натрия (анальгин), кетопрофен, этодолак, диклофенак, нимесулид.
4. Анальгетики комбинированного состава:
 - спазмоанальгетики — баралгин, спазмалгон, новиган;
 - комбинированные препараты, содержащие анальгетики: Пенталгин-Н, Пенталгин-ICN, Бенальгин, Саридон, Брустан, Проходол форте, Ко-проксамол.
5. Вспомогательные средства из различных фармакологических групп с анальгетическим компонентом действия: клонидин, трициклические антидепрессанты, кетамин, дифенгидрамин, кальцитонин, октреотид, глюкокортикостероиды, бензофуурокаин, баклофен, противосудорожные средства.

ОПИОИДНЫЕ (НАРКОТИЧЕСКИЕ) АНАЛЬГЕТИКИ

Наркотические анальгетики — это средства растительного и синтетического происхождения, оказывающие обезболивающее действие и вызывающие состояние эйфории, повторное применение которых может вызывать лекарственную зависимость. В связи с тем, что эти анальгетики взаимодействуют с опиоидными рецепторами, их называют опиоидами.

С древних времен опий использовали в качестве обезболивающего, а также в качестве средства, способного вызывать эйфорию и расслабление. К началу XIX в. в США и Европе опий повсеместно продавался легально, а выделенный из опия морфин стал основным обезболивающим средством. В 1874 г. был синтезирован героин, который некоторое время также использовали в качестве лекарственного средства. Параллельно шло немедицинское «освоение» опия, морфина и героина и переход от орального приема и курения к инъекциям. Уже к концу XIX в. тяжелейшие последствия употребления опиатов стали очевидны. Законодательное преследование нелегального изготовления и распространения опиатов началось в США в 1914 г. и закончилось полным запретом на использование героина в 1924 г.

Термин «наркотик» произошел от греческого *narke* — оцепенение. Когда-то под наркотическими средствами понимали все снотворные средства, но сейчас так называют лишь опиоиды. В юридическом смысле этот термин трактуется шире и объединяет различные вещества, служащие предметом злоупотребления и вызывающие зависимость. Термин «опиоиды» объединяет все вещества, по действию близкие к опию. Опиаты — препараты, получаемые из опия (морфин, кодеин), и их полусинтетические производные.

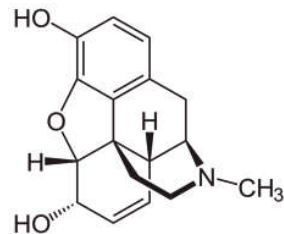
Опий — натуральный продукт, который добывают, надрезая незрелые головки мака. Это сложная смесь сахаров, белков, липидов, смол, восков, пигментов, воды и т. д. В его состав входят более 50 активных алкалоидов, составляющих 10–20 % от общей массы. Алкалоиды опия фенантренового ряда (морфин, кодеин) обладают анальгезирующей и противокашлевой активностью; алкалоид изохинолинового ряда (папаверин) обладает спазмолитическим эффектом. Из всего объема выращиваемого опия только четверть используется для медицинских целей.

В зависимости от характера взаимодействия с опиатными рецепторами все опиаты разделяют на агонисты, частичные агонисты и агонисты-антагонисты. Выделяют также средства со смешанным механизмом действия.

Полные агонисты

Полные агонисты опиоидных рецепторов — это вещества, которые способны вызвать максимальный для данной системы эффект.

Морфин. Основной алкалоид опия (10 % от общей массы). Морфина гидрохлорид был выделен из опия в 1803 году немецким ученым Фридрихом Сертюрнером, который назвал его по имени бога сна Морфея. Химическая структура морфина была установлена в 1925 г., а в 1952 г. был осуществлен его синтез, однако в промышленных масштабах более целесообразным оказалось его получение из растительного сырья.



Фармакокинетика. Морфин хорошо всасывается из места введения, однако при первом прохождении через печень подвергается метаболизму, поэтому при оральном применении его биодоступность низкая (20–25 %). В связи с этим морфин обычно вводят парентерально.

Опиаты слабо связываются с белками плазмы крови (морфин связывается с ними на 35 %). Морфин накапливается в хорошо кровоснабжаемых органах (печень, легкие, селезенка). В скелетных мышцах накапливается в меньшей степени, но вследствие большой общей массы они служат основным его резервуаром.

Морфин метаболизируется в печени. Основной путь метаболизма — конъюгация с глюкуроновой кислотой. Морфин-6-глюкуронид обладает большей анальгетической активностью и действует несколько продолжительнее, чем морфин. У пациентов с почечной недостаточностью может происходить накопление активных метаболитов, что ведет к более продолжительной и выраженной анальгезии.

Морфин плохо преодолевает тканевые барьеры, однако при ацетилировании он превращается в активный метаболит — диацетилморфин (героин), который значительно быстрее проникает через гематоэнцефалический барьер в ткани мозга. У новорожденных и детей вследствие слабого гематоэнцефалического барьера морфин способен создавать высокие концентрации в мозге и вызывать интоксикацию с угнетением дыхания.

Действие морфина развивается через 10–15 мин после введения под кожу и через 20–30 мин после приема внутрь. Действие однократной дозы продолжается 4–5 ч. $T_{1/2}$ составляет около 2 ч. Морфин в неизменном виде (10 %) и его конъюгаты (90 %) выделяются преимущественно почками. Небольшая часть глюкуронидов морфина (7–10 %) экскретируется с желчью и поступает в просвет ЖКТ, откуда морфин может снова всасываться в кровь (энтерогепатическая циркуляция) или может быть удален при промывании желудка слабым раствором калия перманганата. Пролонгированная форма морфина в инъекционном растворе (**морфилонг**) вводится только внутримышечно и обеспечивает длительное (22–24 ч) поступление лекарственного вещества в кровь из места инъекции. По сравнению с обычным раствором морфина, анальгезирующий эффект пролонгированных форм развивается

несколько позже, но продолжается дольше и в меньшей степени вызывает эйфорию, угнетение дыхания и моторики ЖКТ.

Фармакодинамика. Механизм болеутоляющего действия морфина обусловлен его взаимодействием с опиоидными рецепторами — $\mu > \kappa$ (3 : 1, т. е. активация μ -рецепторов в 3 раза сильнее, чем κ -рецепторов), агонистом которых он является (табл. 3).

Таблица 3

Влияние опиоидов на разные типы рецепторов. Длительность обезболивающего эффекта различных наркотических анальгетиков

| Лекарственное средство | Опиоидные рецепторы | | | Длительность анальгезии, ч | Максимальная эффективность |
|------------------------|---------------------|----------|----------|----------------------------|----------------------------|
| | μ | δ | κ | | |
| Морфин | +++ | | + | 4–6 | Высокая |
| Кодеин | +/- | | | 3–4 | Низкая |
| Тримеперидин | ++ | | | 2–4 | Высокая |
| Фентанил | +++ | | | 1–2 | Высокая |
| Суфентанил | +++ | + | + | 0,5–1,5 | Высокая |
| Алфентанил | +++ | | | 0,05 | Высокая |
| Метадон | +++ | | | 4–6 | Высокая |
| Пентазоцин | +/- | | + | 3–6 | Средняя |
| Налбуфин | – | | ++ | 3–6 | Высокая |
| Буторфанол | +/- | | +++ | 3–4 | Высокая |
| Бупренорфин | +/- | – | --- | 6–8 | Высокая |
| Налоксон | --- | – | --- | 2–4 | – |
| Налтрексон | --- | – | --- | 24–48 | – |

Примечание. +, ++, +++ — сильный агонист; +/- — частичный или слабый агонист; – — антагонисты.

Опиоидные рецепторы связаны с G-белками, их стимуляция вызывает угнетение активности аденилатциклазы и снижение концентрации цАМФ в клетке. Вследствие этого в пресинаптических мембранах нейронов *блокируется вход ионов кальция* в клетку и уменьшается выделение медиаторов боли (глутамата, нейрокининов, субстанции P) в задних рогах спинного мозга.

Кроме того, опиоиды открывают связанные с G-белками калиевые каналы, при этом *повышается выход ионов калия* из клетки, что приводит к гиперполяризации постсинаптической мембраны. Таким образом, происходит блокада проведения возбуждения в ноцицептивных путях.

При стимуляции опиоидных рецепторов в сером околоспинальном веществе за счет угнетения ингибирующих ГАМК-ергических нейронов происходит активация нисходящей антиноцицептивной системы, оказывающей тормозное влияние на передачу болевых импульсов по афферентным путям

спинного мозга, что также способствует анальгезии. В результате действия наркотических анальгетиков на высшие отделы ЦНС изменяется и эмоциональная оценка боли, снижается ее восприятие (даже если чувство боли сохраняется, оно меньше беспокоит пациента).

Опиоидные рецепторы μ -типа обнаружены на окончаниях чувствительных нервов скелетных мышц и соединительной ткани. Этим объясняется периферический компонент анальгетического действия опиоидов.

Эффекты. Действие морфина на организм связано с возбуждением опиоидных рецепторов, расположенных как в ЦНС, так и в периферических тканях.

Эффекты, вызванные возбуждением центральных опиоидных рецепторов:

1. ЦНС:

– анальгезия — морфин обладает достаточно выраженным болеутоляющим действием. Длительно существующая хроническая боль ослабляется лучше, чем острая, однако высокие дозы морфина позволяют устранить даже сильную боль. Также изменяется эмоциональная реакция на боль: болевые ощущения могут не устраняться полностью, но пациенты оценивают их как мало актуальные;

– седативный эффект — состояние покоя, нарушение способности к рассуждению, сон (обычно поверхностный, легко прерывается внешними раздражителями). Амнезия отсутствует либо незначительна. Потери сознания не происходит;

– эйфория — возникновение приятных ощущений, состояния свободы от тревог и проблем, повышение настроения, ощущение душевного комфорта, положительное восприятие окружающей обстановки и жизненных перспектив независимо от действительности. Кроме того, иногда наркоманы испытывают своеобразные ощущения в области живота, напоминающие интенсивный сексуальный оргазм. Устраняются чувства голода, жажды. У некоторых пациентов и здоровых людей, не испытывающих боли, может развиться ощущение беспокойства и разбитости, плохое самочувствие, апатия, неспособность сосредоточиться (дисфория).

2. Дыхательная система — угнетение дыхания, связанное как с прямым тормозным влиянием на дыхательный центр, так и со снижением чувствительности его нейронов к повышению концентрации углекислого газа в крови. Смерть при отравлении морфином почти всегда вызвана остановкой дыхания.

3. Кашель — противокашлевое действие вследствие угнетения кашлевого центра. Следует иметь в виду, что подавление кашля может способствовать накоплению бронхиального секрета и приводить к развитию бронхиальной обструкции.

4. Рвота — влияние на рвотный центр связано с воздействием на хеморецепторную триггерную зону дна IV желудочка головного мозга: при введении морфина и его аналогов возможно появление тошноты и рвоты (эметическое действие). При увеличении дозы опиаты, напротив, могут угнетать рвотный центр. Эффект индивидуальный: у некоторых пациентов морфин вызывает рвоту при каждом приеме, у других не вызывает ее вообще.

5. Температура тела — снижение температуры тела ниже нормы вне зависимости от исходного уровня. Эффект связан с угнетением центра теплорегуляции в гипоталамусе и снижением теплопродукции. Отчетливая гипотермия наблюдается только при введении больших доз морфина.

6. Глаза — миоз, связанный с влиянием наркотических анальгетиков на ядра III пары черепно-мозговых нервов. Точечные зрачки — важный симптом отравления наркотическими анальгетиками. Однако по мере нарастания гипоксии развивается мидриаз.

7. Сердечно-сосудистая система — брадикардия вследствие повышения тонуса центра блуждающих нервов. Непосредственно на сосуды морфин практически не влияет. При увеличении дозы может вызывать гипотензию, вызываемую незначительным угнетением сосудодвигательного центра и высвобождением гистамина. Может развиваться ортостатическая гипотензия с потерей сознания. Морфин вызывает расширение сосудов малого круга кровообращения, тем самым понижая давление в сосудах легких и снижая преднагрузку на сердце. Морфин вызывает также расширение внутричерепных сосудов, что приводит к повышению внутричерепного давления. По этой причине его не используют для обезболивания пациентов с черепно-мозговой травмой.

8. Эндокринная система — повышение продукции пролактина, вазопрессина, гормона роста, что связано со стимуляцией центров в гипоталамусе. Снижение секреции гонадотропных гормонов, адренкортикотропного гормона.

9. Скелетная мускулатура — повышается рефлекторная возбудимость моторных нейронов спинного мозга, что приводит к повышению тонуса скелетной мускулатуры (преимущественно мышц сгибателей и дыхательных мышц).

Эффекты, вызванные возбуждением периферических опиоидных рецепторов:

1. ЖКТ — влияние на ЖКТ опосредовано активацией периферических μ - и δ -рецепторов: снижение моторики желудка и кишечника, повышение тонуса сфинктеров кишечника. Уменьшение секреции желудка, поджелудочной железы и выделения желчи (вследствие повышения тонуса сфинктера Одди и желчных протоков). Все это приводит к развитию обстипации (запора). Вследствие повышения тонуса гладких мышц могут возникнуть спастические боли.

2. Мочеполовая система — повышение под действием морфина тонуса мочеточников может вызвать приступ почечной колики, а повышение тонуса сфинктеров уретры может вызвать задержку мочеиспускания. Снижение по-

чечного кровотока влечет за собой подавление функции почек. Также морфин вызывает снижение тонуса миометрия.

3. Кожа — стимуляция выделения гистамина приводит к расширению сосудов кожи и конъюнктивы глаз, из-за чего нередко возникают гиперемия лица, шеи, верхней части груди. Возможно появление зуда, потливости, крапивницы. Частота возникновения зуда высока (70–100 %).

4. Дыхательная система — у пациентов с бронхиальной астмой морфин может вызвать бронхоспазм (повышение тонуса бронхов связано с действием на опиоидные рецепторы бронхиальных мышц). Ригидность дыхательных мышц может ухудшить дыхательную функцию.

5. Иммунная система — опиоиды влияют на пролиферацию лимфоцитов, выработку антител и хемотаксис. Происходит угнетение иммунитета: в экспериментах наблюдались рост восприимчивости к инфекционным заболеваниям, ускоренный рост опухолей.

Толерантность. При повторном применении морфина к его действию развивается толерантность (привыкание). Клиническую значимость она приобретает обычно через 2–3 недели ежедневного приема. Снижается анальгетическое действие морфина, и для получения прежнего эффекта необходимо увеличивать дозу. Привыкание развивается и к некоторым другим эффектам: к возникновению эйфории, угнетению дыхания, поэтому у лиц с зависимостью к морфину высокие и даже смертельные дозы не вызывают токсических эффектов. При прекращении приема морфина толерантность быстро исчезает и введение высокой, но прежде переносимой дозы может вызвать смертельный исход. Толерантность не вырабатывается в отношении эффектов морфина на глаза и ЖКТ.

Показания к применению:

1. Как болеутоляющее средство при выраженных острых болях, связанных с тяжелыми травмами, ожогами, инфарктом миокарда. До настоящего времени наркотические анальгетики остаются основой обезболивания.

2. Лечение хронического болевого синдрома у пациентов со злокачественными новообразованиями. Так как ежедневное введение наркотических анальгетиков ведет к толерантности и физической зависимости, решение об их назначении должно приниматься особенно взвешенно. Наркотические анальгетики также показаны (хоть и не всем) умирающим для облегчения страданий.

3. В анестезиологии для подготовки пациентов к операции (премедикации), а также с целью профилактики послеоперационных болей.

4. При почечной, кишечной коликах, связанных со спазмом гладких мышц. Поскольку морфин повышает тонус гладких мышц, его назначают вместе со спазмолитическими средствами (атропином, папаверином).

5. При остром отеке легких. Его терапевтическое действие объясняется снижением восприятия недостатка кислорода и связанной с этим тревоги, снижением пред- и постнагрузки на сердце, уменьшением одышки.

6. При сильном кашле. Назначают другие опиоидные анальгетики (кодеин).

Риск возникновения зависимости является фактором, влияющим на терапевтическое использование опиоидов. Несмотря на это, не следует отказываться в адекватном обезболивании только потому, что наркотический анальгетик обладает потенциалом для злоупотребления или законодательный контроль усложняет процесс назначения лекарств.

Побочные эффекты:

– со стороны ЦНС: ощущение беспокойства и разбитости, плохое самочувствие (дисфория) либо эйфория (не всегда уместна у пациентов со злокачественными новообразованиями);

– со стороны ЖКТ: прием наркотических анальгетиков приводит к развитию запора. Запор — стабильно сохраняющееся побочное действие морфина независимо от длительности применения. Вследствие повышения тонуса гладких мышц могут возникнуть спастические боли (колики). У ряда пациентов может наблюдаться рвота, что требует назначения противорвотных средств;

– со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, артериальная гипотония. Наркотические анальгетики способны повышать внутричерепное давление, при этом может появляться выраженная головная боль;

– со стороны дыхательной системы: урежение дыхания (этот эффект зависит от дозы). Сначала наступает урежение частоты дыхания, которое компенсируется увеличением амплитуды дыхательных движений (даже при введении терапевтических доз морфина). При повышении дозы до субтоксической ритм дыхания снижается еще больше, падают амплитуда одиночных дыхательных движений и минутный объем. Нередко отмечается неправильный дыхательный ритм, возможно периодическое дыхание (дыхание Чейна–Стокса, при котором поверхностные дыхательные движения постепенно учащаются и углубляются, достигая максимума, а затем вновь ослабевают и урежаются, после чего наступает длительная пауза). При приеме в токсических дозах развивается очень редкое поверхностное дыхание, вплоть до полной его остановки (при отравлении морфином смерть наступает от паралича дыхательного центра). Возможно развитие бронхоспазма;

– со стороны мочеполовой системы: задержка мочеиспускания;

– аллергические реакции (нечасто): возможны сыпь, крапивница, контактный дерматит;

– снижение температуры тела.

Морфин не рекомендуют применять для обезболивания родов (возможно угнетение дыхательного центра у плода), у детей до 2 лет и лиц старше 60 лет, его не назначают кормящим матерям.

Острое отравление. Отравление наркотическими анальгетиками возможно при их случайном или намеренном применении. Особенно часто отравления опиатами встречаются у наркоманов. Иногда развивается отсроченное отравление после инъекции в охлажденную кожу, у пациентов в состоянии шока.

Точно установить токсическую и смертельную дозу наркотических анальгетиков сложно. По данным исследований, у здоровых взрослых без болевого синдрома морфин вызывает тяжелое отравление при парентеральном введении в дозе не менее 30 мг, а смерть — при приеме внутрь не менее 120 мг морфина.

Проявления острого отравления опиоидными анальгетиками:

- миоз («булавочная головка») — один из диагностических признаков острого отравления морфином (однако при выраженной гипоксии зрачки расширяются). При интоксикации морфином зрачки резко сужаются, становятся точечными и не реагируют на свет;

- оглушение, потеря сознания, коматозное состояние; наряду с выраженным угнетением ЦНС в виде сопора и комы могут развиваться признаки энцефалопатии с гиперкинезами и судорогами;

- угнетение дыхания, минутный объем дыхания прогрессирующе падает, появляется неправильное и периодическое дыхание (дыхание Чейна–Стокса);

- кожные покровы бледные, холодные, слизистые оболочки цианотичны, снижается температура тела. При высвобождении гистамина может наблюдаться гиперемия лица, кожный зуд;

- сначала повышенный тонус скелетных мышц падает, возможно западение языка с обструкцией дыхательных путей;

- брадикардия, гипотензия, нарушение кровообращения;

- задержка мочеиспускания и дефекации.

Смерть наступает от паралича дыхательного центра.

Лечение острых отравлений опиоидными анальгетиками заключается в следующем:

- необходимо удалить опиоиды из организма (желудок промывают 0,05%-ным раствором калия перманганата, который вызывает окисление морфина, и теплой водой со взвесью активированного угля, адсорбирующего морфин, затем назначают солевое слабительное);

- нужно восстановить дыхание (вводят внутримышечно или внутривенно антагонист опиоидных рецепторов — налоксон). Однако важно не спровоцировать абстинентный синдром у лиц с физической зависимостью, которые бывают особенно чувствительны к антагонистам;

- при глубоком угнетении дыхания проводят искусственную вентиляцию легких;
- в связи со снижением температуры тела таких пациентов следует держать в тепле.

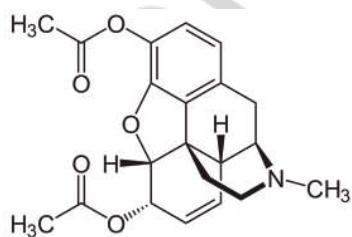
Лекарственная зависимость. Лекарственная зависимость (психическая и физическая) развивается при повторных приемах морфина. На первых этапах это *психическая зависимость*. Причиной ее формирования считают эйфорию и седативный эффект. При повторных приемах опиоидных анальгетиков к ним развивается привыкание, поэтому наркоманам для достижения эйфории необходимы все более высокие дозы соответствующих веществ.

Затем постепенно развивается *физическая зависимость*. Она проявляется возникновением синдрома отмены (абстинентного синдрома) при прекращении введения наркотических анальгетиков. В первые 6–10 ч после отмены постепенно нарастают тревога, беспокойство, агрессивность. Затем появляются зевота, обильное потоотделение, слезотечение и насморк. Все эти проявления нарастают в первые 24 ч. Затем у пациента расширяются зрачки, появляется «гусиная кожа», возникают болезненные судороги икроножных мышц и мышц живота, развиваются диарея, рвота. Повышаются артериальное давление и температура тела, достигая максимума на 3-и–4-е сут. Наблюдаются крайне тяжелые субъективные ощущения, которые достигают пика через 2–3 сут после отмены наркотического анальгетика и постепенно ослабевают к 5–10-м сут. В тяжелых случаях абстиненция может быть причиной смертельного исхода. Введение опиоидного анальгетика снимает явления лишения.

Абстиненция возникает и в том случае, если на фоне имеющейся лекарственной зависимости пациенту вводят антагонист (налоксон), частичный агонист либо агонист-антагонист опиоидных рецепторов.

При систематическом употреблении наркотических анальгетиков постепенно нарастают симптомы хронического отравления: снижаются умственная и физическая работоспособность, а также чувствительность кожи, наблюдаются исхудание, жажда, запор, выпадение волос и др.

Лечение лекарственной зависимости к опиоидным анальгетикам — задача невероятно сложная. Радикальное излечение наблюдается в относительно небольшом проценте случаев, т. к. у большинства пациентов возникают рецидивы.



Героин (диаморфин, диацетилморфин).

Является одним из наиболее опасных наркотиков. Чаще всего его используют в виде раствора для подкожных либо внутривенных инъекций, а порошковую форму курят и вдыхают. Наряду с кокаином

входит в состав спидбола. Спидбол обладает высоким наркотическим потенциалом и является крайне опасным.

Героин — сильнодействующий и быстродействующий анальгетик, но его использование в настоящее время запрещено во многих странах. В последние годы наблюдается значительная агитация за возобновление его использования. Тем не менее исследования не подтвердили утверждение о том, что героин более эффективен, чем морфин, для снятия сильной хронической боли.

Кодеин. Производное фенантрена, алкалоид опия. Для использования в качестве лекарственного средства кодеин синтезируют из морфина.

Фармакокинетика. После орального приема кодеин хорошо всасывается, биодоступность составляет 50 %. Он частично (10 % от введенной дозы) превращается в ходе метаболизма в печени в морфин. Длительность действия составляет около 4–6 ч.

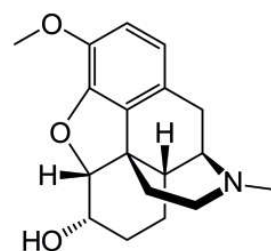
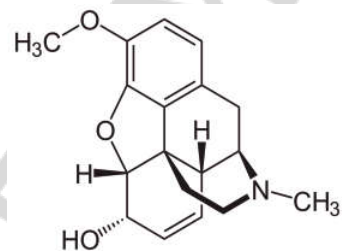
Фармакодинамика. Кодеин обладает схожим с морфином механизмом действия, но имеет более низкую аффинность к μ -опиоидным рецепторам. Обладает всеми свойствами наркотических анальгетиков. По анальгетическому действию примерно в 10 раз слабее морфина, слабее угнетает дыхательный центр, меньше воздействует на гладкую мускулатуру кишечника. Однако кодеин в большей степени угнетает кашлевой центр, поэтому его чаще применяют как противокашлевое средство.

Благодаря хорошей биодоступности при приеме внутрь кодеин включают в состав комбинированных анальгетиков. Еще одно распространенное **показание к применению** кодеина — сухой кашель. Также кодеин, как и другие опиоидные анальгетики, может купировать диарею любого происхождения, однако сегодня для этих целей применяют ненаркотические средства, например, лоперамид.

Побочные эффекты мало отличаются от побочных эффектов опиоидов. При длительном применении возможно развитие лекарственной зависимости, сходной по своим проявлениям с зависимостью к морфину.

Дигидрокодеин. Был изобретен в начале XX в. в результате поиска эффективных противокашлевых препаратов.

Фармакокинетика. После приема внутрь биодоступность составляет около 20 %, что связано с эффектом первого прохождения через стенку кишечника и печень. Метаболизируется в печени с образованием дигидроморфина, который обладает выраженной анальгезирующей активностью, хотя эффект дигидрокодеина обусловлен главным образом неизмененным веществом. При приеме внутрь продолжительность действия — 4–5 ч.



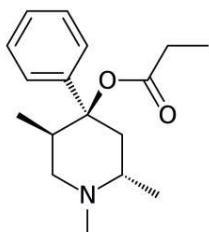
Фармакодинамика. Основные эффекты дигидрокодеина также обусловлены взаимодействием с опиоидными рецепторами. Выраженность анальгезирующего действия умеренная: уступает таковую у морфина, но превосходит у кодеина.

Показания к применению: при болях умеренной и высокой интенсивности различного происхождения (в том числе в послеоперационном периоде, при травме, в онкологической практике); как противокашлевое средство.

Побочные эффекты аналогичны побочным эффектам кодеина.

Оmnopон. Препарат, содержащий смесь алкалоидов опия: морфин, кодеин, тебаин (алкалоиды фенантренового ряда), наркотин, папаверин (алкалоиды изохинолинового ряда). Омнопон близок по фармакологическим свойствам к морфину (содержит 48–50 % морфина). Вводят его парентерально (подкожно, внутривенно).

Применяют по тем же показаниям, что и морфин. За счет папаверина обладает спазмолитическими свойствами, поэтому имеет преимущества перед морфином при болях, связанных со спазмом гладкомышечных органов (почечная, печеночная, кишечная колики).



Тримеперидин (Промедол). Синтетический наркотический анальгетик.

Фармакокинетика. Тримеперидин отличается сравнительно хорошей биодоступностью. Большая часть вещества подвергается метаболизму в печени с образованием нейротоксичного N-деметилированного метаболита, который стимулирует ЦНС (возможны тремор, подергивания мышц, гиперрефлексия, судороги). Метаболит имеет длительный период полувыведения ($T_{1/2} = 15-20$ ч), поэтому тримеперидин рекомендуется применять только кратковременно (до 48 ч). Продолжительность действия — 3–4 ч.

Фармакодинамика. Имеет аналогичный с морфином спектр рецепторного действия. По обезболивающей активности он уступает морфину в 2–4 раза.

Отличия от морфина:

- реже вызывает тошноту и рвоту, в меньшей степени угнетает дыхательный центр;
- несколько повышает тонус и сократительную активность миометрия;
- оказывает спазмолитический эффект на мочеточники, бронхи и менее выраженное спазмогенное действие на кишечник, желчевыводящие пути, в связи с чем может использоваться при почечных и печеночных коликах.

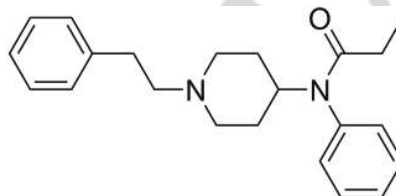
Показания к применению:

- выраженный болевой синдром (травмы, злокачественные новообразования, послеоперационный период и др.);
- обезболивание родов (за счет влияния на миометрий и меньшего влияния на дыхательный центр);

– почечная, кишечная и печеночная колики (однако в указанных случаях Промедол целесообразно вводить в сочетании с м-холиноблокаторами или спазмолитиками миотропного действия).

Побочные эффекты схожи с побочными эффектами морфина. Также возможно развитие лекарственной зависимости.

Фентанил. Впервые был синтезирован в конце 50-х годов XX в. Вскоре после этого были синтезированы и другие производные: **альфентанил** (анальгетик ультракороткого действия, действует 5–10 мин) и **суфентанил** (высокоэффективный анальгетик, превышающий морфин по активности в 1000 раз).



В середине 70-х годов XX в. стало известно о нелегальном использовании фентанила в качестве допинга на лошадиных скачках, и о его использовании медицинскими работниками в немедицинских целях. Сообщалось о смертельных случаях от сверхдозы фентанила после съедания пластыря с данным препаратом. Известны случаи курения украденных или использованных пластырей или вдыхания через трубку счищенного с пластыря вещества при нагревании его на алюминиевой фольге.

Фармакокинетика. Применяют парентерально (внутривенно, внутримышечно). Вследствие высокой липофильности фентанил быстро проникает в ткани мозга, но затем перераспределяется и накапливается в жировой ткани. Прекращение эффекта связано главным образом с перераспределением фентанила в организме (снижение концентрации фентанила в ЦНС за счет повышения его содержания в периферических тканях).

Особенностью фентанила является кратковременность вызываемого им обезболивания (20–30 мин при внутривенном введении). Эффект развивается через 1–3 мин.

Фармакодинамика. Фентанил — полный агонист опиоидных рецепторов (в большей степени стимулирует μ -рецепторы). Обладает очень высокой анальгетической активностью: превосходит по активности морфин в 100–400 раз (поэтому фентанил назначают в дозах, которые в 100 раз и более меньше дозы морфина).

Отличия от морфина:

– вызывает выраженное (вплоть до остановки дыхания), но непродолжительное угнетение центра дыхания. Также повышает тонус скелетных мышц, в том числе мышц грудной клетки, что ухудшает легочную вентиляцию, затрудняет дыхание;

– как и морфин, фентанил способен снижать ЧСС и вызывать легкую артериальную гипотензию. Однако выброса гистамина не происходит, и гемодинамика остается стабильной. Фентанил лишь минимально снижает со-

кратимость миокарда, поэтому возможно его использование при операциях на сердце и при острой сердечной недостаточности.

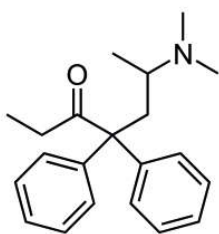
Показания к применению:

– обезболивание перед и во время хирургических операций, отдельно и в комбинации с нейролептиком дроперидолом (комбинированный препарат **Таламонал**) для нейролептанальгезии (метод обезболивания с сохранением сознания при хирургических операциях). Дроперидол потенцирует обезболивающее действие фентанила, а также устраняет у пациента чувство страха, тревоги, напряжения перед оперативным вмешательством, предотвращает возможную рвоту;

– выраженный болевой синдром (травмы, инфаркт миокарда и др.);

– лечение хронических болей — успешно используется трансдермальная система фентанила (пластыри с фентанилом наносят на кожу через каждые 72 ч), чему способствует его высокая липофильность.

Метадон. Это производное фенилгептиламина. Сходен по эффектам с морфином, но оказывает более продолжительное действие.



Фармакокинетика. Назначается внутрь и парентерально. Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность намного превышает таковую морфина. Метаболизируется в печени, основные его метаболиты выводятся с мочой и желчью. Метадон способен накапливаться в тканях при многократном приеме. После отмены начинает медленно высвобождаться из тканей, что поддерживает его низкую концентрацию в плазме крови; очевидно, из-за этого абстинентный синдром относительно легкий, но более продолжительный. Имеет длительный период полувыведения ($T_{1/2} = 15-40$ ч).

Фармакодинамика. Механизм действия схожий с морфином. Однако метадон также способен блокировать NMDA-рецепторы и моноаминергические транспортеры обратного захвата. Эти свойства неопиоидных рецепторов объясняют его способность снимать трудно поддающуюся лечению боль (невропатическую, вызванную опухолью боль), особенно когда предыдущее назначение морфина было неудачным.

При однократном введении анальгетическая активность и эффективность метадона сходны таковым показателям морфина.

Особенность метадона — значительно более медленное развитие привыкания и физической зависимости, чем при применении морфина. Признаки и симптомы абстиненции после прекращения приема метадона менее выражены, хотя и более продолжительны. Все эти свойства делают метадон полезным веществом для детоксикации и поддерживающего лечения героиновых наркоманов с частыми рецидивами.

Показания к применению:

– для детоксикации пациентов, зависимых от морфина, малые дозы метадона (5–10 мг) принимаются внутрь 2–3 раза в день в течение 2–3 дней. После прекращения лечения наркоман испытывает мягкий, хоть и продолжительный синдром отмены. Для поддерживающего лечения при рецидиве опиомании намеренно вырабатывают толерантность к метадону в дозах 50–100 мг в день. В этом состоянии у наркомана развивается перекрестная толерантность к морфину, которая предупреждает основные подкрепляющие пристрастие эффекты морфина. Смысл поддерживающих программ состоит в том, что блокирование подкрепляющего эффекта нелегальных опиоидов устраняет стремление к их получению и тем самым повышает возможности психиатрического лечения и реабилитации наркоманов;

– хронический болевой синдром (аналогично морфину).

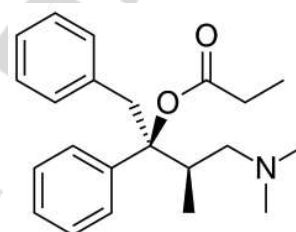
Декстропропоксифен. По строению схож с метадонам.

Фармакокинетика. После приема внутрь хорошо всасывается; метаболизируется в печени с образованием норпропоксифена (накоплением этого метаболита отчасти объясняется токсичность декстропропоксифена).

Фармакодинамика. Связывается преимущественно с μ -рецепторами, вызывая эффекты, свойственные морфину. Обладает более длительным действием.

Показания к применению: при болях легкой либо умеренной степени, часто в составе комбинаций с НПВС.

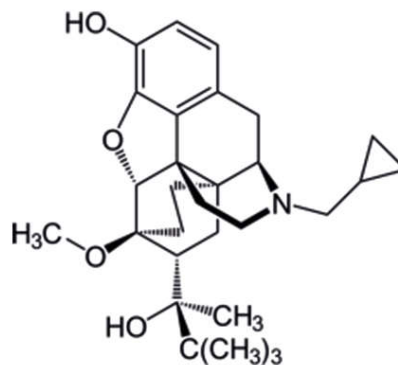
По частоте **побочных эффектов** схож с кодеином, однако угнетает дыхание в меньшей степени.



Частичные агонисты

Частичные агонисты опиоидных рецепторов — это вещества, которые всегда вызывают эффект, меньший максимального.

Бупренорфин (Бупренекс). **Фармакокинетика.** Высоколипофилен, хорошо всасывается при любом способе применения. При сублингвальном пути введения биодоступность соответствует примерно 50 %. Это обеспечивает быстрое наступление анальгезии (применяют для неотложной помощи при массовых травматических поражениях — оказывает противошоковое действие, облегчает транспортировку пострадавших). Оказывает длительное обезболивающее действие (6–8 ч). Трансдермальная терапевтическая система с бупренорфином обеспечивает



длительность обезболивания 72 ч, ее можно использовать при хроническом болевом синдроме.

Фармакодинамика. Бупренорфин является частичным агонистом μ -рецепторов; обладает некоторой антагонистической активностью в отношении κ -рецепторов. Прочно связывается с опиоидными рецепторами и медленно диссоциирует из связи с ними, по этой причине по длительности анальгетического действия превосходит морфин.

Меньше, чем морфин, влияет на ЖКТ: не повышает давление в желчном пузыре и протоке поджелудочной железы, в меньшей степени задерживает продвижение химуса по кишечнику. Наркогенный потенциал относительно низкий. Абстиненция протекает менее тягостно, чем у морфина.

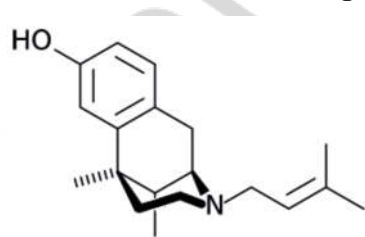
Показания к применению: при болевом синдроме высокой интенсивности. Сублингвальные таблетки бупренорфина можно применять при оказании неотложной помощи большому числу пораженных в экстремальной медицине. Может быть столь же эффективен, как и метадон, при детоксикации и поддерживающей терапии лиц, злоупотребляющих морфином. При передозировке бупренорфина налоксон значительно менее эффективен.

Агонисты-антагонисты

Агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов неодинаково действуют на разные типы опиоидных рецепторов: одни типы рецепторов стимулируют κ -рецепторы (агонистическое действие), другие блокируют μ -рецепторы (антагонистическое действие).

Данные лекарственные средства были разработаны в поиске анальгетиков, в меньшей степени вызывающих зависимость и угнетающих дыхание. Однако оказалось, что побочные эффекты ослабевают одновременно с терапевтическими. С помощью агонистов-антагонистов часто достигается лишь ограниченный обезболивающий эффект, и дальнейшее повышение дозы ничего не дает. Также они могут вызвать абстинентный синдром на фоне лечения другими наркотическими анальгетиками (проявляя свойства антагониста, вытесняют морфин из связи с опиоидными рецепторами, обуславливая развитие абстинентного синдрома у лиц с физической зависимостью к наркотическим анальгетикам), поэтому применение таких средств ограничено.

Пентазоцин. Производное бензоморфана. **Фармакокинетика.** Пентазоцин вводят парентерально (внутривенно, внутримышечно) и внутрь.



Он хорошо всасывается при всех путях введения. Его не рекомендуется вводить подкожно в связи с раздражающим действием. Значительная часть пентазоцина метаболизируется при первом прохождении через печень, поэтому его биодоступность при

приеме внутрь не превышает 20 %. Инактивируется в печени, выводится почками. Продолжительность действия — до 3 ч.

Фармакодинамика. Пентазоцин является агонистом δ - и κ -рецепторов и частичным, но слабым агонистом μ -рецепторов (таким образом, может действовать как антагонист).

По действию напоминает морфин и другие агонисты μ -рецепторов. По анальгетической активности уступает морфину, но в меньшей степени угнетает дыхание. Так как пентазоцин не вызывает эйфорию (которая связана со стимуляцией μ -рецепторов), а может вызывать дисфорию (связана со стимуляцией κ -рецепторов), при его применении существует меньший риск возникновения лекарственной зависимости.

Пентазоцин отличается от морфина по действию на сердечно-сосудистую систему. Он вызывает повышение давления в легочной артерии, что приводит к увеличению преднагрузки на сердце, и повышает работу сердца. Эти явления могут быть связаны с повышением сывороточной концентрации катехоламинов. В связи с этим пентазоцин не следует применять при инфаркте миокарда.

Передозировка редко бывает смертельной. Высокие дозы пентазоцина вызывают сильное угнетение дыхания в сочетании с артериальной гипертензией и тахикардией.

Показания к применению: в качестве анальгетика при болевых синдромах различного происхождения.

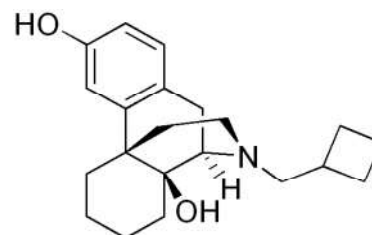
Буторфанол (Морадол, Стадол). По фармакологическим свойствам схож с пентазоцином, но оказывает более выраженное седативное действие.

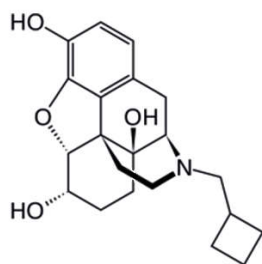
Фармакокинетика. Буторфанол вводят внутривенно, внутримышечно, иногда интраназально. Он подвергается метаболизму в печени, с мочой в виде метаболитов выводится 70–80 % дозы. Продолжительность действия составляет 3–4 ч.

Фармакодинамика. Буторфанол относят к агонистам-антагонистам опиатных рецепторов (стимулирует κ - и блокирует μ -рецепторы).

Аналогично пентазоцину он повышает давление в легочной артерии и увеличивает работу сердца, в связи с чем его не рекомендуется применять при инфаркте миокарда. Дыхание угнетает в меньшей степени, чем морфин. Не оказывает влияния на моторику ЖКТ и тонус сфинктеров. В высоких дозах способен вызвать дисфорию. Лекарственную зависимость вызывает реже морфина.

Показания к применению: как и пентазоцин, применяется в качестве анальгетика.





Налбуфин (Нубаин). Фармакокинетика. Он вводится парентерально; при приеме внутрь активность в 4–5 раз меньше, чем при внутримышечном введении. Метаболизируется в печени. Продолжительность действия — до 6 ч.

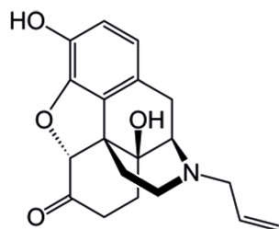
Фармакодинамика. Налбуфин является сильным агонистом κ -рецепторов и слабым антагонистом μ -рецепторов. По действию напоминает пентазоцин, однако в большей степени блокирует μ -рецепторы.

По анальгетической активности близок к морфину, но меньше угнетает дыхание. В отличие от пентазоцина и буторфанолола, не влияет на гемодинамику. В высоких дозах вызывает дисфорию. Лекарственную зависимость вызывает редко (примерно с такой же частотой, как пентазоцин).

Показания к применению: для обезболивания при болевых синдромах, в том числе при инфаркте миокарда.

Антагонисты

Налоксон (Наркан) — производное фенантрена, полный конкурентный антагонист μ -, δ - и κ -рецепторов.



Фармакокинетика. При введении внутрь хорошо всасывается, но большая его часть разрушается при прохождении через печень, поэтому налоксон вводят внутривенно и внутримышечно. Действие наступает быстро (примерно через 1 мин) и продолжается 2–4 ч. Для внутривенного введения создан также длительно действующий (10 ч) антагонист **налмефен**.

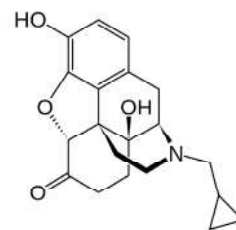
Фармакодинамика. Действие налоксона обычно не проявляется, если перед ним не вводились наркотические анальгетики. По-видимому, это связано с низкой антиноцицептивной активностью эндогенной опиоидной системы в покое. Однако при активации эндогенной опиоидной системы (при шоке, стрессе) налоксон способен оказывать заметный эффект: в высоких дозах он вызывает сонливость, повышает систолическое артериальное давление, также наблюдалось ухудшение результатов проб для оценки памяти у здоровых добровольцев.

При опиоидной зависимости даже небольшие дозы налоксона вызывают абстинентный синдром, похожий на таковой при внезапной отмене наркотических анальгетиков, он развивается за несколько минут и проходит примерно через 2 ч. Его тяжесть и длительность зависят от дозы налоксона и от степени и характера зависимости.

При передозировке опиоидными анальгетиками налоксон устраняет большинство их эффектов: устраняются анальгезирующее действие, эйфо-

рия, угнетение дыхания и другие эффекты. Налоксон вводят внутривенно при интоксикации наркотическими анальгетиками для конкурентного вытеснения их из связи с дыхательным центром.

Налтрексон. Налтрексон, как и налоксон, является универсальным антагонистом опиоидных анальгетиков. Он примерно в 2 раза активнее налоксона и действует более продолжительно (24–48 ч). Предназначен только для энтерального применения.

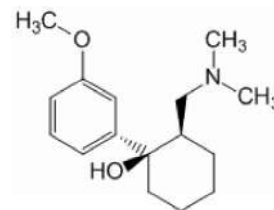


Используется, как и метадон, в комплексе лечения опиоидных наркоманий, для лечения алкогольной зависимости (уменьшает или предотвращает эффекты, вызываемые опиоидами, снижает потребление алкоголя).

Из *побочных эффектов* может вызывать бессонницу, тошноту, спастические боли в области живота, суставные боли.

АНАЛЬГЕТИКИ СО СМЕШАННЫМ (ОПИОИДНЫМ И НЕОПИОИДНЫМ) МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ

Трамадол (Трамал). Синтетический аналог опиоидов. Изначально относился к опиоидным анальгетикам, однако на основании того, что уровень побочных эффектов опиатного типа низкий (ослабление дыхания, эйфория, развитие толерантности и лекарственной зависимости, запоры и др.) при приеме трамадола в терапевтических дозах, в настоящее время трамадол относится к сильнодействующим веществам, а не к наркотикам. Тем не менее существуют указания на немедицинское использование трамадола лицами с опиатной зависимостью в дозах, значительно превышающих терапевтические. В этом случае наблюдается большое количество побочных эффектов, в том числе развитие пристрастия.



Фармакокинетика. Трамадол при приеме внутрь хорошо всасывается. Его биодоступность при приеме внутрь составляет 68 %. При назначении ректальных суппозиторий биодоступность несколько выше — 80 %. Трамадол быстро и хорошо проникает в органы и ткани, проходит через плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. В печени подвергается биотрансформации. Его метаболит О-дезметилтрамадол в 2–4 раза активнее трамадола. Трамадол и его метаболиты преимущественно выводятся почками. Действует в течение 3–5 ч.

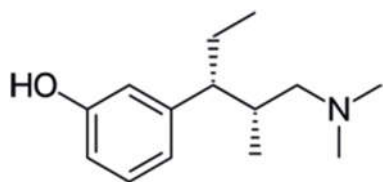
Фармакодинамика. Трамадол — это слабый агонист μ -рецепторов центрального действия (опиоидный компонент). Он также нарушает нейрональный захват норадреналина и серотонина в ЦНС, в результате чего усиливается

ются нисходящие тормозные влияния на проведение болевых импульсов на уровне спинного мозга (неопиоидный компонент).

Трамадол по анальгетической эффективности в 5–10 раз слабее морфина, однако при применении в средних терапевтических дозах сопоставим с агонистами опиоидных рецепторов (при легкой и умеренной боли не уступает морфину). В терапевтических дозах трамадол не влияет на моторику кишечника и дыхание. Наркогенный потенциал у него значительно меньше, чем у агонистов опиоидных рецепторов.

Показания к применению. Трамадол широко применяется в терапии и хирургии; при болевых синдромах (инфаркт миокарда, злокачественные опухоли, травмы, послеоперационные боли) средних и сильных по интенсивности.

Побочные эффекты. Угнетение дыхания выражено слабее, чем на фоне эквивалентных доз морфина. Никаких клинически значимых эффектов на дыхание или сердечно-сосудистую систему при использовании трамадола в терапевтических дозах пока не сообщалось. Трамадол способен вызывать судороги, поэтому он противопоказан пациентам с эпилепсией в анамнезе и в комбинации с другими лекарственными средствами, снижающими порог судорог.



Тапентадол. Анальгетик, схожий по механизму действия с трамаолом. Обладает небольшим сродством к μ -опиоидным рецепторам. Влияние на обратный захват норэпинефрина сильнее, чем у трамадола, однако на обратный захват серотонина меньше, чем у трамадола.

Тапентадол был одобрен в 2008 г.

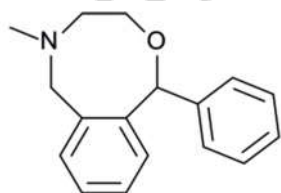
Показания к применению: эффективен при лечении боли умеренной и сильной интенсивности.

Побочные эффекты: оказывает меньше побочных эффектов со стороны ЖКТ. Возможно развитие судорог у пациентов с судорогами в анамнезе.

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Ненаркотические анальгетики центрального действия

Действие ненаркотических анальгетиков обусловлено влиянием на медиаторные процессы в ЦНС. В отличие от наркотических анальгетиков, к данным лекарственным средствам не возникает толерантности и зависимости.



Нефопам (Акупан). Химическая структура и свойства нефопама не позволяют отнести его ни к опиоидным анальгетикам, ни к НПВС. Применяется внутрь и парентерально.

Фармакодинамика. Механизм действия, по-видимому, связан с влиянием на допаминовые, норадреналиновые и серотониновые рецепторы в ЦНС. Обладает некоторой м-холинолитической и симпатомиметической активностью.

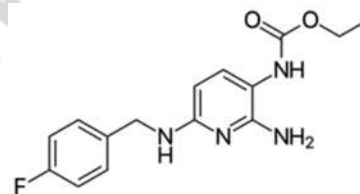
Показания к применению. В некоторых странах Европы используется как заменитель опиоидных анальгетиков при болевых синдромах умеренной либо сильной интенсивности: головная, ревматическая, зубная боль, боли в суставах и костях, внутренних органов, при подготовке к операции и в послеоперационном периоде, при травмах, для обезболивания родов и в послеродовом периоде.

Побочные эффекты:

- со стороны ЦНС: головокружение, слабость, нарушения сна, нервозность, нарушения мышления, головная боль; редко — эйфория, галлюцинации, судороги;
- со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, сухость во рту;
- со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия;
- со стороны мочевыделительной системы: задержка мочи.

Флупиртин. Анальгетик, обладающий также антиспастическими нейрорепротекторными свойствами.

Фармакокинетика. После приема внутрь практически полностью и быстро всасывается из ЖКТ. Метаболизируется в печени с образованием активного метаболита, который обеспечивает в среднем 25 % от анальгезирующей активности флупиртина.



Фармакодинамика. Оказывает анальгетическое, миорелаксирующее и нейрорепротекторное действие.

Флупиртин селективно активирует нейрональные калиевые каналы, это приводит к снижению входа ионов кальция в клетку. В результате уменьшается возбудимость нейронов. Также анальгетическое действие флупиртина может быть обусловлено антагонизмом по отношению к NMDA-рецепторам и активацией ГАМК-ергических процессов.

Антиспастическое действие на мышцы связано с блокированием передачи возбуждения на мотонейроны и промежуточные нейроны, приводящим к снятию мышечного напряжения. Это действие флупиртина проявляется при многих хронических заболеваниях, сопровождающихся болезненными мышечными спазмами (скелетно-мышечные боли в шее и спине, артропатии, головные боли напряжения, фибромиалгия).

Благодаря нейрорепротекторным свойствам флупиртин защищает нервные структуры от токсического действия высоких концентраций ионов внутриклеточного кальция.

Показания к применению: острый и хронический болевой синдром; состояния, сопровождающиеся болезненными мышечными спазмами.

Побочные эффекты:

- со стороны ЦНС: слабость, депрессия, нарушение сна, нервозность, тремор, головная боль; редко — спутанность сознания, нарушения зрения;
- со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, запор или диарея, метеоризм, боли в животе, сухость во рту, потеря аппетита; в отдельных случаях — повышение активности печеночных трансаминаз, гепатит.

Анальгетики-антипиретики

Среди анальгетиков-антипиретиков широкое распространение получили НПВС — группа соединений, обладающих противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим свойствами. Существенный недостаток лекарственных средств этой группы заключается в следующем: НПВС преимущественно купируют боли, носящие соматический характер (невралгии, миалгии, зубная боль и др.). При висцеральных болях (почечная, кишечная колики и др.), в отличие от наркотических анальгетиков, эффект минимален (табл. 4).

Таблица 4

Сравнительная характеристика опиоидных анальгетиков и анальгетиков-антипиретиков

| Признак | Наркотические анальгетики | Анальгетики-антипиретики |
|-------------------------------------|--|------------------------------|
| Вид боли | Соматическая и висцеральная | Преимущественно соматическая |
| Интенсивность боли | Высокая | Средняя, низкая |
| Влияние на восприятие боли | Снижают эмоциональное восприятие боли (боль есть, но она не беспокоит) | Не влияют |
| Использование для профилактики боли | Эффективно | Неэффективно |
| Эйфория | Есть | Нет |
| Угнетение дыхательного центра | Есть | Нет |
| Влияние на гладкомышечные клетки | Вызывают спазм | Не вызывают |
| Лекарственная зависимость | Развивается | Не развивается |
| Толерантность | Развивается | Не развивается |

Среди НПВС отдельно выделяют группу собственно ненаркотических анальгетиков, обладающих более выраженным анальгетическим действием. Зачастую (но не всегда) у таких лекарственных средств противовоспалительные свойства выражены слабо.

Противоболевое действие НПВС слабее, чем у наркотических анальгетиков; их целесообразно использовать при болях малой и средней интенсив-

ности. Однако важным преимуществом ненаркотических анальгетиков считают отсутствие подавляющего влияния на активность дыхательного центра. Также они не вызывают эйфории и лекарственной зависимости, спазма гладкой мускулатуры внутренних органов.

По интенсивности анальгезирующей активности НПВС можно расположить следующим образом: кеторолак (максимальная анальгезирующая активность) > кетопрофен > диклофенак > метамизол натрия > ибупрофен > парацетамол > ацетилсалициловая кислота.

Фармакокинетика. Общее свойство НПВС — достаточно высокая биодоступность при пероральном приеме. Лишь ацетилсалициловая кислота и диклофенак имеют биодоступность на уровне 30–70 %, несмотря на высокую степень абсорбции. НПВС в значительной мере связываются с белками плазмы крови. Активно биотрансформируются в печени, выводятся преимущественно почками. Период полувыведения для большинства НПВС составляет 2–4 ч. При кислой реакции мочи некоторые из этих средств могут накапливаться в организме. Применяются как энтерально, так и парентерально, местно.

Фармакодинамика. Эйкозаноиды, включающие в себя простагландины, тромбоксаны, лейкотриены и ряд других веществ, — это высокоактивные регуляторы клеточных функций. Они имеют очень короткий период полувыведения, поэтому оказывают эффекты как гормоны местного действия, влияя на метаболизм продуцирующей их клетки и на окружающие клетки. Главный субстрат для синтеза эйкозаноидов у человека — арахидоновая кислота, образующаяся с помощью ферментов фосфолипаз путем отщепления от фосфолипидов мембраны клетки.

Фермент, катализирующий первый этап синтеза простагландинов, называется ЦОГ (простагландин H_2 синтазой). В организме имеются 2 типа ЦОГ: ЦОГ-I — конститутивный фермент, синтезирующийся с постоянной скоростью, и ЦОГ-II, синтез которой увеличивается при воспалении. Оба типа ЦОГ приводят к образованию нестабильного соединения — простагландина G_2 , который быстро восстанавливается с образованием простагландина H_2 . Дальнейшие превращения простагландина H_2 специфичны для каждого типа клеток.

Простагландины E_2 и I_2 , являясь медиаторами воспаления, вызывают следующие эффекты:

- расширяют артериолы;
- усиливают действие других медиаторов воспаления — гистамина и брадикинина — на проницаемость сосудов, что приводит к экстравазации плазмы, инфильтрации и отеку тканей;
- повышают чувствительность болевых рецепторов к брадикинину, гистамину и другим веществам, которые являются медиаторами боли;

Простагландин E_2 оказывает стимулирующее действие на центр теплорегуляции в гипоталамусе и повышает температуру тела.

НПВС ингибируют ЦОГ, нарушая образование простагландинов E_2 и I_2 , что и определяет их основные фармакологические эффекты: противовоспалительный, анальгезирующий, жаропонижающий, антиагрегационный.

Показания к применению. Используются в качестве противовоспалительных и болеутоляющих средств при артритах, миозитах, невритах. Как болеутоляющие средства НПВС в большей степени эффективны при соматических болях: боли в мышцах, суставах, сухожилиях, нервных стволах, головная и зубная боль.

Побочные эффекты. В основе механизма развития многих побочных эффектов НПВС лежит неизбирательная блокада фермента ЦОГ: блокируется как ЦОГ-I (фермент, постоянно синтезируемый в организме), так и ЦОГ-II (синтезируется в большей мере при воспалении).

Осложнения со стороны ЖКТ приводят к существенному ограничению при выборе НПВС.

Возможно появление следующих симптомов: тошноты, рвоты, диареи, запора, изжоги, боли в эпигастральной области. Симптоматические побочные эффекты отмечают у 30–40 % пациентов, чаще при длительном приеме НПВС.

Также развиваются НПВС-гастропатии — субэпителиальные геморрагии, эрозии и язвы желудка (реже двенадцатиперстной кишки).

Угнетение активности ЦОГ-I приводит к снижению синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка. Простагландины способствуют повышению устойчивости слизистой оболочки к повреждающим агентам путем стимуляции выработки слизи, гидрокарбонатов, улучшения местного кровообращения слизистой желудка.

Простагландины играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса и функции почек. Они обладают вазодилатирующей активностью в отношении сосудов почек, оказывают прямое натрийуретическое действие. Их недостаточная выработка может повлечь за собой ухудшение кровоснабжения почек и, как следствие, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Таким образом, ингибируя внутривисочечный синтез простагландинов, НПВС могут вызывать увеличение артериального давления (установлено, что у пациентов, регулярно принимающих НПВС, наблюдают увеличение артериального давления в среднем на 5 мм рт. ст.).

НПВС могут быть нефротоксичными, что обусловлено как их ингибирующим влиянием на синтез вазодилатирующих простагландинов в почках, так и прямым токсическим действием на ткань почек. В ряде случаев имеет место иммуноаллергический механизм нефротоксического действия НПВС.

Антиагрегантное действие НПВС способствует возникновению различных проявлений геморрагического синдрома (у НПВС, оказывающих антиагрегантный эффект, таких как ацетилсалициловая кислота).

Гепатотоксическое действие может развиваться по иммуноаллергическому, токсическому или смешанному механизму. Дозозависимая гепатотоксичность характерна для парацетамола, также часто поражения печени регистрируют при применении диклофенака.

Поражения кожи и слизистых оболочек наблюдают в 12–15 % всех случаев осложнений при применении НПВС. Обычно кожные поражения возникают на 1–3-й неделе применения и проявляются зудящей сыпью либо крапивницей, которая обычно развивается параллельно с отеком.

Чрезвычайно редко при применении НПВС развиваются анафилактический шок и отек Квинке (0,01–0,05 % всех осложнений).

Поражение нейросенсорной сферы при приеме НПВС отмечают в 1–6 % случаев. В основном оно проявляется головокружением, головными болями, чувством утомления и расстройствами сна. Длительный прием ибупрофена может привести к развитию неврита зрительного нерва. Возможно транзиторное снижение остроты слуха при приеме ацетилсалициловой кислоты, ибупрофена. Нарушения психики при приеме НПВС могут проявляться в виде галлюцинаций, спутанности сознания.

НПВС обладают тератогенным влиянием. Например, прием ацетилсалициловой кислоты в I триместре беременности может приводить к расщеплению верхнего неба у плода (8–14 случаев на 1000 наблюдений). Прием НПВС в последние недели беременности способствует торможению родовой деятельности (токолитический эффект), что связано с ингибированием синтеза простагландина F_{2a} . Это также может привести к преждевременному закрытию артериального протока у плода и развитию гиперплазии в сосудах малого круга.

Более подробная характеристика лекарственных средств этого раздела изложена в прил. 2.

АНАЛЬГЕТИКИ КОМБИНИРОВАННОГО СОСТАВА

Спазмоанальгетики — это лекарственные средства, включающие в разном соотношении ненаркотические анальгетики (метамизол натрия, ибупрофен и др.) и релаксанты гладких мышц для снятия спазма.

Баралгин. Комбинированный препарат, содержащий метамизол натрия, вещества спазмолитического действия питофенон и м-холиноблокирующее средство фенпивериния бромид.

Метамизол натрия обладает болеутоляющим, жаропонижающим действием.

Питофенон оказывает прямое миотропное действие на гладкую мускулатуру внутренних органов и вызывает ее расслабление.

Фенпивериния бромид за счет м-холиноблокирующего действия оказывает дополнительное расслабляющее воздействие на гладкую мускулатуру.

Сочетание трех компонентов препарата приводит к взаимному усилению их фармакологического действия: к облегчению боли, расслаблению гладких мышц, снижению повышенной температуры тела.

Препарат применяют при слабо или умеренно выраженной боли, связанной со спазмом гладких мышц (почечная, печеночная, кишечная колика), вводят внутривенно или внутримышечно.

Спазмалгон. Аналогично баралгину препарат включает метамизол натрия, питофенон, фенпивериния бромид, но в другом соотношении компонентов.

Новиган. В состав препарата входит нестероидное противовоспалительное средство ибупрофен, питофенон и фенпивериния бромид.

Комбинированные препараты, содержащие анальгетики. Важная особенность ингибиторов ЦОГ — насыщающий характер зависимости доза–эффект, в результате чего их анальгетический эффект ограничен определенным пределом, выше которого он не может возрасти при увеличении дозы лекарственного средства. Перспективным и хорошо зарекомендовавшим себя методом повышения эффективности ненаркотических анальгетиков, снижения риска побочных реакций и улучшения их переносимости является применение синергичных комбинаций лекарственных веществ с различными (взаимно дополняющими) механизмами действия. В состав таких многокомпонентных лекарственных средств включают: ингибиторы ЦОГ преимущественно в ЦНС (парацетамол, метамизол натрия); НПВС (ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, кеторолак, напроксен); малые дозы кодеина или других наркотических анальгетиков; барбитураты (фенобарбитал); кофеин — для усиления синергизма (табл. 5).

Таблица 5

Комбинированные препараты, содержащие анальгетики

| Препарат | Состав |
|---------------|---|
| Пенталгин-Н | Метамизол натрия — ненаркотический анальгетик, оказывает анальгезирующий, жаропонижающий эффект. Напроксен — НПВС, оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Кофеин — блокатор рецепторов аденозина А ₂ в ЦНС; самостоятельным болеутоляющим эффектом не обладает, но усиливает анальгезию других анальгетиков и ускоряет ее наступление; уменьшает головную боль сосудистого генеза. Кодеин — наркотический анальгетик. Фенобарбитал — повышает анальгезирующее действие метамизола натрия, напроксена, кодеина |
| Пенталгин-ICN | Парацетамол — ненаркотический анальгетик, оказывает анальгезирующий, жаропонижающий эффект. Метамизол натрия. Кофеин. Фенобарбитал |

| Препарат | Состав |
|----------------|--|
| Бенальгин | Метамизол натрия. Кофеин. Тиамин гидрохлорид (витамин В ₁) — участвует в обмене веществ и способствует улучшению нервно-рефлекторной регуляции |
| Саридон | Кофеин. Парацетамол. Пропифеназон — НПВС, оказывает анальгетический, жаропонижающий эффект |
| Брустан | Ибупрофен — НПВС, оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие. Парацетамол |
| Проходол форте | Кодеин. Кофеин. Парацетамол |
| Ко-проксамол | Декстропропоксифен — опиоидный анальгетик, обладающий также противокашлевой активностью. Парацетамол |

Разные фармакодинамические мишени компонентов, входящих в состав комбинации, и единый конечный результат действия — необходимые условия синергичного сочетанного действия. В отдельных случаях могут усиливаться нежелательные эффекты. Например, нефротоксичность при комбинации парацетамола с ибупрофеном, седация и угнетение дыхания для кодеина и фенobarбитала.

Показания к применению комбинированных препаратов, содержащих анальгетики:

- болевой синдром различного генеза слабой и средней интенсивности (в том числе артралгия, миалгия, радикулит, альгодисменорея, невралгия, головная боль, зубная боль);
- простудные заболевания и состояния, которые сопровождаются лихорадочным синдромом.

СРЕДСТВА ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ГРУПП С АНАЛЬГЕТИЧЕСКИМ КОМПОНЕНТОМ ДЕЙСТВИЯ

Поиск высокоэффективных неопиоидных анальгетиков центрального действия с минимальными побочными эффектами и лишенных наркотической активности представляет особенно большой интерес для практической медицины. Лекарственные средства, представленные ниже, имеют важное практическое значение как альтернатива опиоидным анальгетикам.

Клонидин — α_2 -адреномиметик, применяемый в качестве антигипертензивного средства. В экспериментах было показано, что он также обладает

анальгетической активностью. Клинические наблюдения подтвердили выраженную болеутоляющую эффективность клонидина при инфаркте миокарда, в послеоперационном периоде, при болях, связанных с опухолями, и т. д. Клонидин аналогично наркотическим анальгетикам способен остановить проведение болевого ощущения по ноцицептивной системе. При стимуляции α_2 -рецепторов, локализованных на пресинаптической мембране, уменьшается выделение аллогенных медиаторов.

Клонидин не угнетает дыхательный центр. Лекарственной зависимости не вызывает. Его применение лимитируется седативным и гипотензивным свойством.

Анальгетическая активность также выражена и у **трициклических антидепрессантов**. Механизм анальгетического действия связан с угнетением нейронального захвата серотонина и норадреналина в нисходящих путях, контролирующих проведение ноцицептивных стимулов в задних рогах спинного мозга.

Антидепрессанты эффективны главным образом при хронических болях. Однако в сочетании с некоторыми антипсихотическими средствами они применяются также при сильных болях, связанных с постгерпетической невралгией, и при фантомных болях.

Кетамин, применяемый для так называемой диссоциативной анестезии, вызывает выраженный анальгетический эффект. Он является неконкурентным антагонистом глутаматных NMDA-рецепторов.

Дифенгидрамин (Димедрол) — антигистаминное средство. Отдельным антигистаминным средствам, блокирующим гистаминовые H_1 -рецепторы, также присущи анальгетические свойства. Не исключено, что гистаминергическая система принимает участие в центральной регуляции проведения и восприятия боли.

Кальцитонин — гормон, выделяемый парафолликулярными клетками щитовидной железы. Он уменьшает функцию остеокластов; увеличивает выделение ионов кальция почками, т. е. уменьшается концентрация кальция в плазме крови; уменьшает боли в костях, связанные с остеоллизом.

Октреотид — синтетический аналог соматостатина. Из-за своей способности подавлять секрецию желез ЖКТ и поджелудочной железы он показан при секреторирующих опухолях гастроинтестинальной области и поджелудочной железы (гастринома, глюкагонома и др.).

Глюкокортикостероиды за счет своего противовоспалительного и иммунодепрессивного эффекта используются, в частности, при лечении ревматоидного артрита. Ревматоидный артрит сопровождается болями, вызванными компрессией нервов, расположенных рядом с пораженным суставом. Таким образом, глюкокортикостероиды опосредованно могут оказывать анальгетический эффект.

Бензофуракаин оказывает местноанестезирующее действие, также обладает центральной анальгетической активностью. Как местноанестезирующее средство он может применяться в стоматологии для инфильтрационной анестезии. Как анальгетическое средство рекомендуется при панкреатите, перитоните, печеночной и почечной колике, остром плеврите, заболеваниях и травмах периферической нервной системы.

Баклофен — миорелаксант центрального действия; агонист ГАМК_B-рецепторов. Угнетает моно- и полисинаптические рефлексy за счет уменьшения выделения возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата) из терминалей, что происходит в результате стимуляции пресинаптических ГАМК-рецепторов. Он уменьшает тонус скелетных мышц, оказывает умеренное анальгезирующее действие.

Болеутоляющей активностью обладает группа **противоэпилептических (противосудорожных) средств**, блокирующих натриевые каналы (карбамазепин, вальпроат натрия, ламотриджин, габапентин и др.). Применяют их при хронических болях. В частности, карбамазепин понижает болевые ощущения при невралгии тройничного нерва. Габапентин оказался эффективным при нейропатических болях (диабетической нейропатии, постгерпетической и тригеминальной невралгии, мигрени).

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Выберите верное утверждение: «Трансдукция — это...»:

- а) процесс, при котором повреждающее воздействие трансформируется в виде электрической активности в ноцицепторах;
- б) процесс изменения ноцицептивной информации антиноцицептивной системой;
- в) субъективное эмоциональное ощущение, воспринимаемое как боль и формирующееся в коре головного мозга;
- г) проведение импульсов по системе чувствительных нервных волокон и путей в ЦНС.

2. Выберите верное утверждение: «Трансмиссия — это...»:

- а) субъективное эмоциональное ощущение, воспринимаемое как боль и формирующееся в коре головного мозга;
- б) проведение импульсов по системе чувствительных нервных волокон и путей в ЦНС;
- в) процесс, при котором повреждающее воздействие трансформируется в виде электрической активности в ноцицепторах;
- г) процесс изменения ноцицептивной информации антиноцицептивной системой.

3. Выберите верное утверждение: «Модуляция — это...»:

- а) проведение импульсов по системе чувствительных нервных волокон и путей в ЦНС;
- б) процесс изменения ноцицептивной информации антиноцицептивной системой;
- в) субъективное эмоциональное ощущение, воспринимаемое как боль и формирующееся в коре головного мозга;
- г) процесс, при котором повреждающее воздействие трансформируется в виде электрической активности в ноцицепторах.

4. Выберите верное утверждение: «Перцепция — это...»:

- а) проведение импульсов по системе чувствительных нервных волокон и путей в ЦНС;
- б) процесс изменения ноцицептивной информации антиноцицептивной системой;
- в) субъективное эмоциональное ощущение, воспринимаемое как боль и формирующееся в коре головного мозга;
- г) процесс, при котором повреждающее воздействие трансформируется в виде электрической активности в ноцицепторах.

5. Выберите эндогенные аллогены:

- а) ГАМК;
- б) лейкотриены;
- в) АТФ;
- г) гистамин.

6. Выберите эндогенные аллогены:

- а) простагландины;
- б) брадикинин;
- в) динарфин;
- г) энкефалин.

7. Выберите медиаторы ноцицептивной системы:

- а) глутамат;
- б) норадренилин;
- в) серотонин;
- г) холецистокинин.

8. Выберите медиаторы ноцицептивной системы:

- а) эндорфин;
- б) оксид азота;
- в) субстанция Р;
- г) ГАМК.

9. Выберите медиаторы антиноцицептивной системы:

- а) серотонин;
- б) норадреналин;
- в) нейротензин;
- г) эндогенные каннабиноиды.

10. Найдите верное соответствие между опиатным рецептором и его преимущественным активатором:

- 1) энкефалины;
- 2) эндорфины;
- 3) динарфины;
- а) μ ;
- б) δ ;
- в) κ .

11. Найдите верное соотношение между медиатором антиноцицептивной системы и его предшественником:

- | | |
|----------------|-------------------------|
| 1) эндорфины; | а) продинорфин; |
| 2) энкефалины; | б) проопиомеланокортин; |
| 3) динорфины; | в) проэнкефалин. |

12. Боль, возникающая при повреждении покровных барьеров, острая, локализованная, непродолжительная — ... боль.

13. Боль, возникающая в результате нарушения окислительных процессов в тканях, по характеру ноющая, тупая, медленно развивается, плохо осознается, продолжительная — ... боль.

14. Выберите полные агонисты опиоидных рецепторов:

- | | |
|-------------------|----------------|
| а) дигидрокодеин; | в) пентазоцин; |
| б) брустан; | г) метадон. |

15. Выберите полные агонисты опиоидных рецепторов:

- | | |
|--------------|--------------|
| а) морфин; | в) фентанил; |
| б) налбуфин; | г) трамадол. |

16. Выберите частичный агонист опиоидных рецепторов:

- | | |
|-----------------|------------------------|
| а) бупренорфин; | в) декстропропоксифен; |
| б) налбуфин; | г) метамизол натрия. |

17. Выберите агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов:

- | | | | |
|------------|-----------------|----------------|--------------|
| а) кодеин; | б) парацетамол; | в) пентазоцин; | г) налбуфин. |
|------------|-----------------|----------------|--------------|

18. Выберите антагонисты опиоидных рецепторов:

- | | | | |
|-------------|----------------|--------------|--------------|
| а) саридон; | б) налтрексон; | в) трамадол; | г) налоксон. |
|-------------|----------------|--------------|--------------|

19. Выберите анальгетики-антипиретики:

- | | | | |
|---------------|--------------|---------------|----------------|
| а) кеторолак; | б) промедол; | в) ибупрофен; | г) диклофенак. |
|---------------|--------------|---------------|----------------|

20. Выберите верное утверждение:

а) морфин вводится только парентерально, так как его биодоступность крайне низкая;

б) морфин обладает высокой биодоступностью;

в) морфин обладает низкой биодоступностью, поэтому вводится преимущественно парентерально, хотя в ряде случаев возможно и энтеральное введение.

21. Длительность действия морфина:

- | | | | |
|---------------|---------------|----------------|----------------|
| а) около 2 ч; | б) около 5 ч; | в) около 12 ч; | г) около 24 ч. |
|---------------|---------------|----------------|----------------|

22. Механизм действия морфина:

а) блокада μ -, стимуляция κ -рецепторов;

б) стимуляция μ - и κ -рецепторов;

в) нарушение обратного нейронального захвата норадреналина и серотонина в синапсах ЦНС.

23. Выберите верные утверждения:

а) опиоидные анальгетики связаны с ионными каналами, их стимуляция вызывает открытие калиевых каналов в постсинаптических мембранах нейронов;

б) опиоидные анальгетики связаны с G-белками, их стимуляция вызывает блокаду входа ионов кальция в пресинаптических мембранах нейронов;

в) опиоидные анальгетики связаны с G-белками, их стимуляция вызывает открытие калиевых каналов в постсинаптических мембранах нейронов.

24. Выберите эффекты, не характерные для морфина (и других опиоидных анальгетиков) при приеме в терапевтических дозах:

а) кашель;

б) изменение эмоциональной реакции на боль;

в) глубокий сон;

г) повышение температуры тела.

25. Выберите эффекты, характерные для морфина (и других опиоидных анальгетиков) при приеме в терапевтических дозах:

а) брадикардия;

в) возбуждение, агитация;

б) угнетение дыхательного центра;

г) тахикардия.

26. Выберите эффекты, не характерные для морфина (и других опиоидных анальгетиков) при приеме в терапевтических дозах:

а) повышение внутричерепного давления;

б) либерация гистамина;

в) повышение иммунитета;

г) диарея.

27. Выберите эффекты, характерные для морфина (и других опиоидных анальгетиков) при приеме в терапевтических дозах:

а) анальгезия;

б) повышение моторики и секреции ЖКТ;

в) повышение тонуса сфинктеров;

г) увеличение секреции половых гормонов.

28. Выберите эффекты, характерные для морфина (и других опиоидных анальгетиков) при приеме в терапевтических дозах:

а) миоз;

б) снижение артериального давления;

в) эйфория;

г) расслабление скелетной мускулатуры.

29. Показания к применению морфина:

а) травмы, ожоги;

в) монотерапия при приступе почечной колики;

б) инфаркт миокарда;

г) отек легких.

30. Признаки острого отравления опиоидными анальгетиками:

- а) вербальное и двигательное возбуждение;
- б) патологическое дыхание (Чейна–Стокса);
- в) диарея, рвота;
- г) миоз.

31. Признаки острого отравления опиоидными анальгетиками:

- а) кома
- б) тахикардия
- в) тахипноэ
- г) гипотензия

32. Меры помощи при остром отравлении опиоидными анальгетиками:

- а) налтрексон (внутривенно);
- б) налоксон (внутривенно);
- в) искусственная вентиляция легких;
- г) промывание желудка.

33. Признаки абстинентного синдрома при отмене опиоидных анальгетиков:

- а) диарея, рвота;
- б) седация, сон;
- в) болезненные судороги икроножных мышц и мышц живота;
- г) брадикардия.

34. Снижение симптомов при развитии абстинентного синдрома при отмене опиоидных анальгетиков возможно путем:

- а) внутривенного введения налоксона;
- б) промывания желудка;
- в) внутривенного введения морфина.

35. Про кодеин верно следующее:

- а) чаще, чем морфин, угнетает дыхательный центр;
- б) чаще, чем морфин, используется при кашле;
- в) вводится только парентерально;
- г) более слабый, чем у морфина, анальгетический эффект.

36. Про тримеперидин верно следующее:

- а) обладает выраженным спазмогенным действием;
- б) сильнее, чем морфин, угнетает тонус миометрия;
- в) метаболизируется в печени с образованием нейротоксического метаболита;
- г) действует 3–4 ч.

37. Про фентанил верно следующее:

- а) в 100 раз сильнее морфина;
- б) сильнее, чем морфин, угнетает дыхательный центр;

в) не используется при хронических болях;

г) используется для нейтролептанальгезии.

38. Про метадон верно следующее:

а) используется как анальгетик;

б) обладает короткой длительностью действия;

в) имеет длительный период полувыведения;

г) используется для детоксикации пациентов, зависимых от морфина.

39. Про пентазоцин верно следующее:

а) агонист к-рецепторов и частичный, но слабый агонист μ -рецепторов;

б) частичный агонист μ -рецепторов;

в) не вызывает эйфорию;

г) вызывает тахикардию, гипертензию.

40. Про налбуфин верно следующее:

а) вызывает тахикардию, гипертензию;

б) слабее, чем морфин, угнетает дыхательный центр;

в) редко вызывает лекарственную зависимость;

г) частичный агонист μ -рецепторов.

41. Про бупренорфин верно следующее:

а) применяется для неотложной помощи при массовых травматических поражениях;

б) высоколипофилен;

в) оказывает длительное действие;

г) крайне высокий риск развития лекарственной зависимости.

42. Выберите верное утверждение:

а) налоксон вводится парентерально и энтерально;

б) налтрексон действует 2–4 ч;

в) при введении налоксона здоровому человеку угнетается дыхательный центр;

г) налтрексон — антагонист μ -, δ - и к-рецепторов.

43. Про трамадол верно следующее:

а) опаснее морфина с точки зрения угнетения дыхательного центра;

б) может вызвать судороги;

в) способен нарушать нейрональный захват норадреналина и серотонина в ЦНС;

г) более слабый анальгетик, чем морфин.

44. Выберите верные утверждения:

а) флупиртин более сильный анальгетик, чем морфин;

б) нефопам способен влиять на допаминовые, норадреналиновые и серотониновые рецепторы в ЦНС;

- в) флупиртин обладает антиспастическим действием;
- г) нефопам используется только при болевых синдромах слабой интенсивности.

45. Для НПВС характерно:

- а) купируют боли слабой и умеренной интенсивности;
- б) купируют соматические боли;
- в) помогут при приступе кишечной колики;
- г) не вызывают лекарственной зависимости.

46. Выберите верные утверждения:

- а) НПВС блокируют фермент ЦОГ;
- б) максимальной анальгезией из НПВС обладает ибупрофен;
- в) НПВС вводятся только энтерально;
- г) максимальной анальгезией из НПВС обладает кеторолак.

47. Выберите верное утверждение:

- а) НПВС блокируют фермент ЛОГ;
- б) НПВС уменьшают синтез простагландинов;
- в) парацетамол обладает крайне сильным анальгетическим эффектом;
- г) аспирин — самый безопасный препарат из НПВС.

48. Побочные эффекты НПВС:

- а) нефротоксичность;
- б) развитие язв желудка;
- в) гепатотоксичность;
- г) повышение температуры тела.

49. Побочные эффекты НПВС:

- а) тератогенное действие;
- б) угнетение дыхательного центра;
- в) кровотечения;
- г) лекарственная зависимость.

50. Выберите верное утверждение:

- а) баралгин — комбинированный препарат, содержащий два опиоидных анальгетика;
- б) баралгин — комбинированный препарат, содержащий опиоидный анальгетик и анальгетик-антипиретик;
- в) баралгин эффективен при слабо или умеренно выраженной боли, связанной со спазмом гладких мышц.

Ответы: 1 — а; 2 — б; 3 — б; 4 — в; 5 — б, в, г; 6 — а, б; 7 — а, г; 8 — б, в; 9 — а, б, г; 10 — 1б, 2а, 3в; 11 — 1б, 2в, 3а; 12 — эпикритическая; 13 — протопатическая; 14 — а, г; 15 — а, в; 16 — а; 17 — в, г; 18 — б, г; 19 — а, в, г; 20 — в; 21 — б; 22 — б; 23 — б, в; 24 — а, в, г; 25 — а, б; 26 — в, г; 27 — а, в; 28 — а, б, в; 29 — а, б, г; 30 — б, г; 31 — а, г; 32 — б, в, г; 33 — а, в; 34 — в; 35 — б, г; 36 — в, г; 37 — а, б, г; 38 — а, в, г; 39 — а, в, г; 40 — б, в; 41 — а, б, в; 42 — г; 43 — б, в, г; 44 — б, в; 45 — а, б, г; 46 — а, г; 47 — б; 48 — а, б, в; 49 — а, в; 50 — в.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. *Харкевич, Д. А.* Фармакология : учеб. / А. Д. Харкевич. 11-е изд., испр. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 760 с.
2. *Лекарственные препараты в России* : справочник Видаль, 2015. 21-е изд. Москва : ВидальРус, 2015. 1478 с.
3. *Машковский, М. Д.* Лекарственные средства / М. Д. Машковский. 16-е изд., перераб., испр. и доп. Москва : Новая волна, 2012. 1216 с.
4. *Katzung, B. G.* Basic and clinical pharmacology / B. G. Katzung, A. J. Trevor. 14th ed. New York : McGraw–Hill Medical, 2017. 1264 p.
5. *Brunton, L. L.* Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics / L. L. Brunton, B. Knollman, R. Hilal-Dandan. 13th ed. New-York : McGraw–Hill, 2017. 1440 p.

Дополнительная

6. *Фармакология* : учеб. для вузов / под ред. проф. Р. Н. Аляутдина. 4-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. 832 с.
7. *Клиническая фармакология и фармакотерапия* : учеб. / под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. 3-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. 828 с.
8. *Патофизиология боли* : учеб. пособие / Е. В. Маркелова [и др.]. Владивосток : Медицина ДВ, 2017. 112 с.
9. *Закутина, Е. С.* Боль : медицинская история и предпосылки социологического анализа / Е. С. Закутина // Вестник Томского государственного университета. Философия. Социология. Политология. 2018. № 43. С. 137–147.
10. *Кукушкин, М. Л.* Клинические рекомендации. Болевой синдром : патофизиология, клиника, лечение / М. Л. Кукушкин, Г. Р. Табеева, Е. В. Подчуфарова ; под ред. акад. РАМН Н. Н. Яхно. Москва : ИМА-ПРЕСС, 2011. 72 с.
11. *Наркотики.* Свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм : пособие / Е. В. Веселовская [и др.]. 3-е изд. перераб., испр. и доп. Москва : Нарконет, 2008. 262 с.
12. *Биохимия* : учеб. / под ред. Е. С. Северина. 5-е изд., испр. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 768 с.
13. *Zahid, H. Bajwa.* Principles and practice of pain medicine / Zahid H. Bajwa, R. Joshua Wootton, Carol A. Warfield. 3rd ed. New-York : McGraw–Hill Education, 2016. 1015 p.

ФОРМЫ ВЫПУСКА И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛЬГЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ РАЗНЫХ КЛАССОВ

| Международное непатентованное название | Форма выпуска | Средние терапевтические дозы, пути введения |
|--|--|---|
| Морфин (morphinum) | Таблетки по 0,01 г; 1%-ный раствор в ампулах по 1 мл | Внутрь по 1–2 таблетке (максимальная разовая доза — 0,02 г, максимальная суточная доза — 0,05 г); парентерально (внутривенно, внутримышечно, подкожно) 1 мл для купирования болевого синдрома |
| Кодеин (codeinum) | Порошок и таблетки по 0,015 г | Внутрь по 0,01–0,02 г 4–6 раз в день |
| Тримеперидин, Промедол (trimeperidine, Promedolum) | Таблетки по 0,025 г; 1%-ный и 2%-ный раствор в ампулах по 1 мл | Внутрь по 1–2 таблетки (0,025–0,05 г) (максимальная разовая доза — 0,05 г, максимальная суточная доза — 0,2 г); парентерально (внутривенно, внутримышечно, подкожно) 1–2 мл |
| Фентанил (fentanylum) | 0,005%-ный раствор в ампулах по 1, 2 и 10 мл; Дюрогезик — трансдермальная терапевтическая система (пластырь), высвобождающая фентанил со скоростью 25; 50; 75; 100 мкг/ч | Парентерально (внутримышечно или внутривенно) 0,5–2 мл для купирования боли (инъекции повторяют через 20–40 мин); для премедикации внутримышечно 1–2 мл за 30 мин до операции; при хронических болях накладывают пластырь на кожу каждые 72 ч |
| Бупренорфин (buprenorphinum) | Таблетки по 0,0002 г (внутрь, сублингвально); 0,03%-ный раствор в ампулах по 1 и 2 мл; транстек — трансдермальная терапевтическая система (пластырь), высвобождающая бупренорфин со скоростью 35; 52,5; 70 мкг/ч | Внутрь или под язык по 1–2 таблетке (0,0002–0,0004 г) с интервалом в 6–8 ч; парентерально (внутривенно или внутримышечно) 1–2 мл раствора каждые 3–4 ч; при хронических болях накладывают пластырь на кожу каждые 72 ч |
| Пентазацин (pentazocine) | Таблетки по 0,05 г; 3%-ный раствор в ампулах по 1 мл | Внутрь по 1 таблетке (0,05 г) 3–4 раза в день (при сильных болях разовую дозу иногда увеличивают до 0,1 г; суточная доза — не более 0,35 г); парентерально (подкожно, внутримышечно, внутривенно) 1–1,5 мл |
| Налбуфин (nalbuphine) | 1%-ный и 2%-ный раствор в ампулах по 1 мл и флаконах по 10 мл | Парентерально (внутривенно, подкожно, внутримышечно) 1–2 мл с интервалом 3–6 ч при болевом синдроме |

| Международное непатентованное название | Форма выпуска | Средние терапевтические дозы, пути введения |
|---|---|---|
| Налоксон (naloxone) | 0,04%-ный раствор в ампулах по 1 мл (0,4 мг) | Парентерально (внутримышечно, внутривенно) при передозировке опиоидами в дозе 0,4–0,8 мг (1–2 мл) каждые 2–3 мин до восстановления нормального дыхания (максимальная доза — 10 мг) Внутрь по 0,025–0,05 г 1–2 раза в день |
| Налтрексон (naltrexone) | Капсулы по 0,05 г | |
| Трамадол (tramadolium) | Таблетки (капсулы) по 0,05 г; таблетки ретард по 0,1; 0,15; 0,2 г; 10%-ный раствор (капли) для приема внутрь во флаконах по 10, 20, 30, 50, 100 мл; ректальные суппозитории по 0,1 г; 5%-ный раствор для инъекций в ампулах по 1 и 2 мл и 10%-ный раствор по 1 мл | Внутрь в капсулах или таблетках по 0,05 г (до 8 раз/сут); внутрь в виде капель по 20 капель на прием (до 8 раз/сут); ректально по 1 суппозитории (0,1 г) до 4 раз/сут; парентерально (внутривенно, внутримышечно, подкожно) по 1–2 мл |
| Парацетамол (paracetamolium) | Таблетки по 0,125; 0,2; 0,325; 0,5 г; жевательные — по 0,08 г; капсулы по 0,325; 0,5 г; порошок для раствора для приема внутрь в пакетиках по 0,08; 0,15; 0,24 г; 2,4%-ная суспензия для приема внутрь для детей во флаконах по 70, 100, 300 мл и 5%-ная суспензия — по 100 мл; 2,4%-ный раствор для приема внутрь для детей во флаконах по 60, 100 мл и 3%-ный раствор — по 90 мл; 10%-ный раствор (суспензия) для приема внутрь для младенцев во флаконах по 15 мл; 2,4%-ный сироп для детей во флаконах по 50, 100 мл, 2,5%-ный сироп — по 60, 100, 120 мл, 3,2%-ный сироп — по 30, 120 мл и 4%-ный сироп — по 60, 120 мл; суппозитории ректальные по 0,05 г (для детей) и по 0,08; 0,1; 0,125; 0,15; 0,25; 0,3; 0,5; 0,6 г; 15%-ный раствор в ампулах по 2 мл | Внутрь по 0,5–1 г 4 раза/день (от 2 до 4 г/сут) |
| Ацетилсалициловая кислота (acidum acetylsalicylicum) | Таблетки по 0,1 г для детей и по 0,25 и 0,5 г для взрослых | В качестве болеутоляющего и жаропонижающего средства внутрь 0,25–1 г 3–4 раза/день; в качестве противовоспалительного средства длительно по 2–3 г/сут (реже 4 г/сут); в качестве антиагрегантного средства в дозах 0,1–0,3 г |

| Международное непатентованное название | Форма выпуска | Средние терапевтические дозы, пути введения |
|---|--|--|
| Ибупрофен (ibuprofenum) | Таблетки по 0,2; 0,4; 0,6 г; таблетки жевательные по 0,05; 0,1; 0,2 г; драже по 0,2 г; таблетки ретард по 0,8 г; капсулы ретард по 0,3 г; 2%-ный сироп во флаконах по 100, 200 мл; 2%-ная суспензия для приема внутрь для детей во флаконах по 60, 120 мл; 4%-ный раствор (капли) во флаконах по 15 мл; 5%-ный крем в тубах по 20, 50, 100 г; 10%-ный гель в тубах по 30 г | Внутрь по 0,2–0,8 г 3–4 раза/день. Гель или крем наносят на область поражения поражения 3–4 раза/день |
| Кеторолак (ketorolac) | Таблетки по 0,01 г; 3%-ный раствор в ампулах по 1 мл | Внутрь по 1 таблетке (0,01 г) каждые 6–8 ч; парентерально (внутримышечно, внутривенно) по 1 мл каждые 6–8 ч; максимальная суточная доза — 0,09 г. Длительность курса — не более 5 и 7 дней |
| Метамизол натрия, анальгин (metamizole sodium, analgin) | Таблетки по 0,05; 0,1; 0,15 г (для детей), по 0,5 г; капсулы по 0,25 г; суппозитории ректальные для детей по 0,1 г; 25%-ный и 50%-ный раствор в ампулах по 1 и 2 мл | Внутрь по 0,25–0,5 г 2–3 раза/день (не более 2 г/сут); парентерально (внутримышечно, внутривенно) при сильных болях) по 1–2 мл 2–3 раза/день |
| Кетопрофен (ketoprofen) | Таблетки по 0,05; 0,1 г; таблетки ретард по 0,15 г; капсулы по 0,05 г; капсулы ретард по 0,2 г; суппозитории ректальные по 0,1 г; лиофилизированный порошок для инъекционных растворов во флаконах по 0,1 г; 5%-ный раствор для инъекций в ампулах по 2 мл; 2,5%-ный гель в тубах по 30, 50, 60 г; 5%-ный крем в тубах по 30 г | Внутрь по 0,15–0,3 г в 2–3 приема (ретардные формы по 1–2 таблетки или капсулы 1–2 раза/день); ректально по 1 суппозитории утром и вечером; внутримышечно вводят по 0,1 г (2 мл) 1–2 раза/день; инфузии: 0,1–0,2 г препарата разбавляют в 100 мл физиологического раствора, вводят в течение 0,5–1 ч с интервалом в 8 ч; крем (гель) втирают в воспаленные или болезненные участки тела 2–4 раза/сут |
| Диклофенак (diclofenac) | Кишечнорастворимые таблетки по 0,015; 0,025 г; суппозитории ректальные по 0,05 г; 2,5%-ный раствор в ампулах по 3 мл; 2%-ная мазь в тубах по 30 г | Внутрь по 1–2 таблетки (0,025–0,05 г) 2–3 раза /день (иногда до 4–6 раз/сут). Ректальные суппозитории — по 1 свече на ночь. Парентерально (внутримышечно, внутривенно) по 3 мл 1–2 раза/день. Мазь втирают в кожу 2–4 раза/сут |

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

| Лекарственное средство | Механизм действия (селективность по отношению к ЦОГ) | Преобладающие эффекты | Применение | Побочные эффекты |
|---------------------------|---|--|--|---|
| Парацетамол | Ингибирующее влияние на ЦОГ в ЦНС, где и происходит снижение синтеза простагландинов. При этом в периферических тканях синтез простагландинов практически не нарушается, чем объясняется отсутствие противовоспалительного действия | Аналгезия (боли слабой, средней интенсивности), снижение температуры тела | Болевой синдром слабой и средней интенсивности; как жаропонижающее средство | Хорошо переносится. Редко влияет на слизистую оболочку желудка (т. к. не ингибирует ЦОГ-I). Недостаток парацетамола — небольшая терапевтическая широта (токсические дозы превышают максимальные терапевтические дозы всего в 2–3 раза). При остром отравлении парацетамолом возможны серьезные поражения печени и почек; в результате метаболизма в печени образуется N-ацетилбензохинонимин, обладающий высокой токсичностью. Этот метаболит при введении терапевтических доз парацетамола нейтрализуется, взаимодействуя с глутатионом. Однако при приеме больших доз препарата запасы глутатиона могут истощаться, что приводит к повреждающему воздействию метаболита на гепатоциты и клетки почечных канальцев |
| Ацетилсалициловая кислота | Особенность — необратимая блокада ЦОГ (другие НПВС блокируют фермент обратимо). Обладает большим сродством к ЦОГ-I, чем к ЦОГ-II | Обладает всеми эффектами, характерными для НПВС: противовоспалительным, анальгезирующим, жаропонижающим, антиагрегационным | Боль малой и средней интенсивности; как противовоспалительное средство при лечении ревматических заболеваний; при лихорадке. Часто применяется как антиагрегант для профилактики тромбозов при ишемической болезни сердца, для профилактики инсульта | Большое количество побочных эффектов. Часто поражается слизистая оболочка желудка. Возможно развитие бронхоспазма («аспириновая» астма), т. к. блокируется ЦОГ, основным путем метаболизма арахидоновой кислоты становится липооксигеназный, в результате увеличивается образование лейкотриенов, вызывающих бронхоспазм); синдрома Рея (редкое осложнение с высокой летальностью, характеризуется тяжелой энцефалопатией в сочетании с поражением печени и почек); кровотечения и др. Возможно острое и хроническое (салицилизм) отравление Аспирином |

| Лекарственное средство | Механизм действия (селективность по отношению к ЦОГ) | Преобладающие эффекты | Применение | Побочные эффекты |
|------------------------|--|---|---|--|
| Кеторолак | Неселективный ингибитор ЦОГ | Выраженная анальгетическая активность (анальгетический эффект сравним с опиоидными анальгетиками). Продолжительность действия составляет около 4–6 ч. Также оказывает противовоспалительное и жаропонижающее действие (в небольшой степени) | Обезболивание в послеоперационном периоде, купирование болей при травмах, в неврологической практике и др. | Выраженные побочные эффекты, из-за которых препарат необходимо назначать кратковременно (не более 5 сут). Боли в эпигастральной области, тошнота, рвота, эрозивно-язвенные поражения слизистой ЖКТ, головная боль, головокружение, сонливость, реже возможны депрессия, психоз, снижение слуха, нарушение зрения. Кеторолак может приводить к повышению артериального давления, появлению отеков. Возможно развитие анемии, лейкопении, кровотечения. Отмечают аллергические реакции. Возможно нарушение функции почек |
| Этодолак | В некоторой степени более селективен к ЦОГ-II | Обладает противовоспалительным, анальгезирующим, жаропонижающим действием. Длительность анальгезии составляет 6–8 ч | Болевые синдромы, связанные с воспалением (при ревматоидном артрите, артрозе и др.), послеоперационные боли | По сравнению с другими НПВС, менее токсичен в отношении слизистой оболочки желудка |

| Лекарственное средство | Механизм действия (селективность по отношению к ЦОГ) | Преобладающие эффекты | Применение | Побочные эффекты |
|------------------------|---|---|--|---|
| Метамизол натрия | Действие обусловлено преимущественно периферическими механизмами (блокада ЦОГ, изменение проведения болевых импульсов по проводящим путям спинного мозга) | Обладает достаточно выраженным анальгетическим, быстрым жаропонижающим действием | Боли, связанные с воспалительными процессами (миалгии, невралгии, артралгии, травмы и др.), головные боли, вызванные менструациями. Используется также как жаропонижающее средство | В ряде стран препараты метамизола натрия запрещены для использования в клинической практике из-за опасений развития агранулоцитоза. Ранее было продемонстрировано, что при применении метамизола натрия риск развития агранулоцитоза возрастает в 16 раз. Однако по последним данным фармакоэпидемиологических исследований, риск данного побочного эффекта весьма незначителен |
| Кетопрофен | Ингибирует ЦОГ-I и ЦОГ-II | Выраженное анальгетическое, противовоспалительное действие, оказывает также жаропонижающий эффект | Боли, обусловленные воспалением, обезболивание в послеоперационном периоде, купирование болей при травмах и др. | Побочные эффекты такие же, как и для других НПВС, однако выражены в меньшей степени (около 30 % отметили у себя расстройство ЖКТ при приеме кетопрофена, однако побочные эффекты снижались при одновременном приеме препарата с пищей) |
| Ибупрофен | Неселективно ингибирует ЦОГ | Характерны типичные эффекты НПВС: противовоспалительный, анальгетический и жаропонижающий | При болях, обусловленных воспалением (длительность действия 4–6 ч); как жаропонижающий препарат | Переносится хорошо, считается более безопасным по сравнению с другими препаратами этой группы. Наиболее типичными осложнениями являются тошнота, диарея, боли в области живота |

| Лекарственное средство | Механизм действия (селективность по отношению к ЦОГ) | Преобладающие эффекты | Применение | Побочные эффекты |
|------------------------|---|--|--|---|
| Диклофенак | Обладает некоторой селективностью в отношении ЦОГ-II | Одно из наиболее часто применяемых противовоспалительных средств с выраженной анальгетической и жаропонижающей активностью | Как анальгетик при болях, обусловленных воспалением | Препарат хорошо переносится. Может вызывать диспепсические нарушения, аллергические реакции (встречаются у 20 % пациентов) |
| Нимесулид | Относительно селективный ингибитор в отношении ЦОГ-II. Обладает дополнительными эффектами: снижение продукции цитокинов, подавление генерации пероксидных радикалов нейтрофилами, тормозит освобождение лизосомальных ферментов | Для нимесулида характерно противовоспалительное, жаропонижающее и анальгетическое действие | Нимесулид более селективен в отношении ЦОГ-II, играющей роль в восприятии хронической боли, поэтому хорошо устраняет длительно существующие болевые синдромы (боли при ревматических поражениях суставов), но менее эффективен при острых болях, которые развиваются при участии ЦОГ-I (головные боли, менструальные боли) | Препараты, в большей степени блокирующие ЦОГ-II, чем ЦОГ-I, были разработаны для уменьшения частоты побочных эффектов. Но хотя применение селективных ингибиторов ЦОГ-II отличается большей безопасностью, уже сейчас представлены сообщения о побочных эффектах этих препаратов: развитии острой почечной недостаточности, задержке заживления язв желудка, обратимом бесплодии. Также было показано, что длительное применение селективных ингибиторов ЦОГ-II может приводить к значимому повышению риска сердечно-сосудистых осложнений и прежде всего хронической сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, тромбозов |

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| Мотивационная характеристика темы | 3 |
| Боль | 5 |
| История изучения боли..... | 5 |
| Физиологическая и патологическая боль..... | 7 |
| Ноцицептивная и антиноцицептивная системы..... | 9 |
| Трансдукция..... | 9 |
| Трансмиссия..... | 10 |
| Модуляция..... | 12 |
| Перцепция | 14 |
| Виды боли | 14 |
| Оценка выраженности болевого синдрома..... | 15 |
| Анальгетические средства. Их классификация..... | 16 |
| Опиоидные (наркотические) анальгетики | 18 |
| Полные агонисты..... | 18 |
| Частичные агонисты..... | 31 |
| Агонисты-антагонисты | 32 |
| Антагонисты | 34 |
| Анальгетики со смешанным (опиоидным и неопиоидным) механизмом действия..... | 35 |
| Ненаркотические анальгетики | 36 |
| Ненаркотические анальгетики центрального действия..... | 36 |
| Анальгетики-антипиретики..... | 38 |
| Анальгетики комбинированного состава..... | 41 |
| Средства из различных фармакологических групп с анальгетическим компонентом действия | 43 |
| Самоконтроль усвоения темы..... | 45 |
| Список использованной литературы..... | 52 |
| Приложение 1 | 53 |
| Приложение 2 | 56 |