**СОДЕРЖАНИЕ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ВВЕДЕНИЕ | | 3 |
| 1. | МЕХАНИЗМЫ ВОСПРИЯТИЯ, ПРОВЕДЕНИЯ И КОНТРОЛЯ БОЛИ | 4 |
| 2. | ОПИОИДНЫЕ ПЕПТИДЫ И ИХ РЕЦЕПТОРЫ | 6 |
| 3. | КЛАССИФИКАЦИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ | 8 |
| 4. | СПЕКТР ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОРФИНА | 8 |
| 5. | МЕРЫ ПОМОЩИ ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ | 13 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | | 14 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | | 15 |

**ВВЕДЕНИЕ**

В реферате рассматриваются наркотические анальгезирующие лекарственные средства.

**Боль** – неприятное сенсорное и эмоциональное состояние, обусловленное действительным или возможным повреждающим воздействием на ткани. Боль включает в себя целый комплекс ощущений от простого дискомфорта до страдания, беспокойства, депрессии и отчаяния с мучительным желанием наступления облегчения или смерти.

**Анальгезия** (греч. an - отрицание, algos - боль) - состояние организма, сопровождающееся утратой болевой при сохранении остальных видов чувствительности.

**Анальгезирующими средствами**, или анальгетиками (от греч. аlgos боль и an без), называют лекарственные средства, обладающие специфической способностью ослаблять или устранять чувство боли.

**Наркотические анальгетики** - вещества растительного и синтетического происхождения, избирательно подавляющие восприятие боли, повышающие толерантность к боли, уменьшающие эмоциональную окраску и вегетативное сопровождение боли и вызывающие лекарственную зависимость.

Природным источником наркотических анальгетиков является опий. Опий (от латинского Opium) - это высушенный млечный сок растения мак снотворный (Papaver somniferum).

К опиоидным анальгетикам относят опиаты и собственно опиоиды.

***Опиатами*** называют анальгетики на основе природных алкалоидов мака снотворного и их полусинтетические производные.

***Опиоидами*** – называют синтетические соединения, имитирующие действие морфина.

***Опиоидные анальгетики*** оказывают центральное, дозозависимое, обратимое анальгетическое действие без выключения сознания.

**1. МЕХАНИЗМЫ ВОСПРИЯТИЯ, ПРОВЕДЕНИЯ И КОНТРОЛЯ БОЛИ**

За восприятие и проведение боли в организме отвечает так называемая ноцицептивная система.

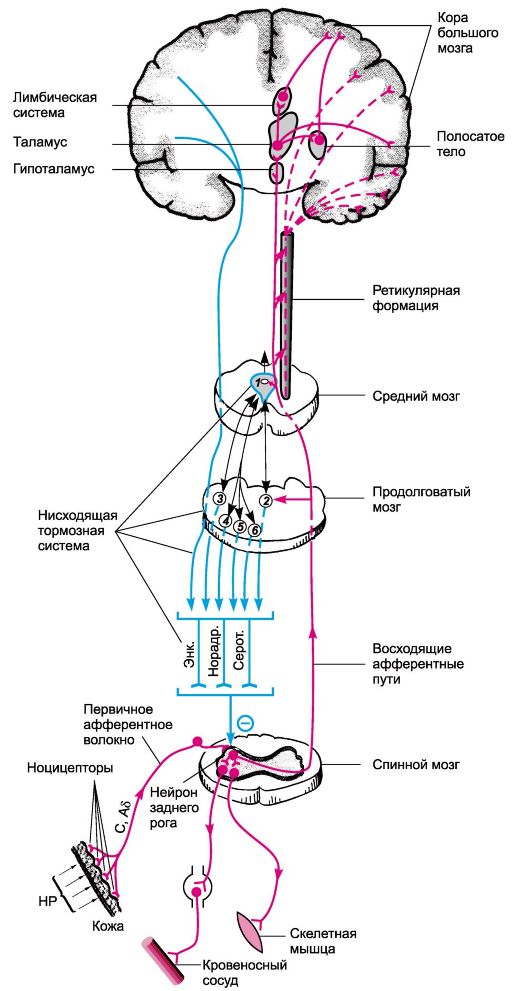
**Ноцицептивная система** – сосвокупность нейронов ЦНС, которая служит для восприятия, проведения и оценки боли. Восприятие болевых ощущений проводят особые нервные окончания - ноцицепторы. Эти рецепторы воспринимают действие алгогенных веществ - ацетилхолина, простагландина Е, лейкотриенов, брадикинина (кинины), гистамина, ионов калия и водорода, которые образуются при повреждении ткани или выделяются из нее при действии чрезмерных раздражителей. Проведение болевых ощущений происходит по 2 путям:

**1) Специфический** **(неоспиноталамический) путь** - представлен нейронами задних рогов спинного мозга и вентробазальных ядер таламуса, которые передают импульс в постцентральную извилину коры головного мозга. Этот путь воспринимает эпикритическую боль (“светлая”, эмоционально неокрашенная боль, имеет четкую локализацию и отвечает на вопрос “где болит”?);

**2) Неспецифический** **(палеоспиноталамический) путь** - многонейронный путь, представлен нейронами задних рогов спинного мозга, ядрами ретикулярной фармации продолговатого и среднего мозга, гипоталамуса, неспецифическими ядрами таламуса, лимбической системы, которые передают импульсы в кору лобной и теменной извилин. Этот путь воспринимает пропатическую боль (“темную”, эмоционально окрашенную, плохо локализованную боль, отвечает на вопрос “как болит”?).

В качестве медиаторов в синапсах этой системы выступают пептиды: вещество (субстанция) Р, холецистокинин, соматостатин и глутаминовая кислота.

**Антиноцицептивная система** - совокупность нейронов ЦНС, которая нарушает восприятие боли, проведение болевых импульсов и формирование ответной реакции на боль. Основные нейроны этой системы лежат в околоводопроводном сером веществе среднего мозга, они передают тормозящие импульсы в лимбическую системы (устраняют эмоциональный компонент боли) и на ядра ретикулярной фармации продолговатого мозга (большое ядро шва, голубое пятно), где лежат адренергические, серотонинергические и энкефалинергические нейроны (рис.1). Эти нейроны нарушают передачу импульсов в нейронах ноцицептивной системы. Основными медиаторами в нейронах антиноцицептивной системы являются опиоидные пептиды.



**Рис.1. Пути проведения боли**

|  |  |
| --- | --- |
| НР-ноцицептивное раздражение;  серот.- серотонинергические волокна;  норадр.- адренергические волокна;  энк.- энкефалинергические волокна;  (-) – тормозный эффект; | 1- околоводопроводное серое вещество;  2- большое ядро шва;  3- голубое пятно; 4- большеклеточное ретикулярное ядро;  5 - гигантоклеточное ретикулярное ядро; 6- пара гигантоклеточное ретикулярное ядро |

**2. ОПИОИДНЫЕ ПЕПТИДЫ И ИХ РЕЦЕПТОРЫ**

Антиноцицептивная система выделяет биологически активные эндогенные опиоидные (эндоопиоиды) вещества – это “внутренние наркотики”: ***эндорфины, энкефалины, динорфины***. Все они по химическому строению являются короткими пептидными цепочками, как бы кусочками белковых молекул, т.е. состоят из аминокислот. Отсюда и название: ***нейропептиды***, ***опиоидные пептиды*** - т.е. подобные по действию наркотическим веществам опийного мака.

Эндоопиоиды взаимодействуют с опиатными рецепторами, при этом происходит подавление боли в организме за счет угнетения восприятия и проведения импульсов в ЦНС.

**Опиоидные (опиатные) рецепторы** - разновидность рецепторов нервной системы, относящихся к рецепторам, сопряжённым с Gi белком (который угнетает передачу по аденилатциклазной системе). Основная их функция в организме - регулирование болевых ощущений.

Выделяют 3 основных типа опиоидных рецепторов: μ- (мю), δ- (дельта) и κ- (каппа). У каждого типа имеются подтипы (таблица 1).

**Таблица 1**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Рецепторы** | **Локализация** | **Лиганды** | **Некоторые эффекты** |
| **Мю**  **(μ1, μ2)** | Головной мозг,  спинной мозг,  ЖКТ | β–Эндорфин | -угнетение дыхания;  -эйфория;  -спинальная анальгезия;  -изменение моторики ЖКТ  - зависимость (физ.>псих.) |
| **Каппа**  **(κ1,2,3)** | Головной мозг,  Периферические  чувствительные  нейроны | Энкефалины | -спинальная анальгезия;  -угнетение дыхания (в < степени, чем μ2);  -миоз;  -седация;  -дисфория;  -зависимость (псих.>физ.) |
| **Дельта**  **(δ1,2)** | Головной мозг, периферические чувствительные нейроны | Динорфины | -незначительная анальгезия;  -кардиопротекция |

***Механизм передачи сигнала в опиоидной системе*** можно представить следующим образом (рис.2).



**Рис. 2 Механизм передачи сигнала в опиоидной системе**

*Энкефалины* и *эндорфины*, стимулируя опиоидные рецепторы, вызывают активацию связанного с этими рецепторами Gi-белка. Данный белок ингибирует фермент аденилатциклазу (АЦ), которая в обычных условиях способствует синтезу цАМФ (циклический аденозинмонофосфат). На фоне ее блокады количество цАМФ внутри клетки снижается, что приводит к активации мембранных калиевых каналов и блокаде кальциевых каналов (калий - это внутриклеточный ион, кальций - внеклеточный ион). Указанные изменения в работе ионных каналов обусловливают выход ионов калия из клетки (процесс реполяризации), притом что кальций внутрь клетки войти не может. В результате заряд мембраны резко снижается, и развивается гиперполяризация - состояние, при котором клетка не воспринимает и не передает возбуждение. Как следствие - подавление ноцицептивной импульсации.

**3. КЛАССИФИКАЦИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ**

Классифицируют наркотические анальгетики по их способности воздействовать на тот или иной тип опиоидных рецепторов.

**I.** **Полные агонисты опиоидных рецепторов** (стимулируют все типы опиоидных рецепторов).

**1.1. Алкалоиды опия** (фенантрены): морфин, метилморфин (кодеин).

**1.2. Синтетические препараты** (фенилпиперидины): фентанил и его производные, тримепиредин (промедол).

**II. Частичные агонисты опиоидных рецепторов** (избирательно стимулируют определенный тип опиоидных рецепторов, не влияя на другие типы):

Бупренорфин.

**III. Агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов** (избирательно стимулируют определенный тип опиоидных рецепторов, блокируя другие типы):

пентазоцин, буторфанол, налбуфин и др.

**IV. Полные антагонисты опиоидных рецепторов** (неизбирательно блокируют все типы опиоидных рецепторов): налоксон, налорфин.

**Препараты смешанного действия** (опиоидный + неопиоидный механизм действия): трамадол.

**4. СПЕКТР ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОРФИНА**

**Морфин** (от имени сына древнегреческого бога сновидений - Морфея) - основной алкалоид мака снотворного фенантренового ряда. Первый наркотический анальгетик, положивший основу для изучения фармакологии опиоидов и синтеза других препаратов этой группы.

**I. Центральные эффекты**

***1. Возникающие вследствие угнетения функций***

*1.1. Аналъгезирующее действие* - вызывает обезболивание за счет стимуляции опиоидных рецепторов (рис.2).

*1.2. Сонливость* - вызывает легкий, поверхностный, легко прерываемый сон вследствие стимуляции находящихся в коре головного мозга опиоидных рецепторов (благодаря этому действию получил свое название).

*1.3. Угнетение дыхания* - связано в основном с возбуждением μ-рецепторов. Морфин снижает чувствительность дыхательного центра к СO2. В терапевтических дозах морфин мало уменьшает объём дыхания, так как дыхание становится более редким, но более глубоким. Морфин повышает тонус бронхов (стимуляция центров вагуса и гистаминогенное действие).

*1.4. Противокашлевое действие* - угнетает центр кашля, т.к. стимулирует находящиеся в нем опиоидные рецепторы. Это действие нашло широкое применение в медицине. Многие противокашлевые средства содержат в своем составе кодеин - метилированное производное морфина.

*1.5. Гипотермическое действие* - снижает нормальную температуру тела, поскольку, возбуждая опиоидные рецепторы в гипоталамусе, угнетает находящийся там центр терморегуляции. В результате уменьшается теплопродукция и увеличивается теплоотдача.

***2. Возникающие вследствие стимуляции функций***

*Рвота* - может спровоцировать рвоту из-за возбуждения опиоидных рецепторов пусковой зоны рвотного центра.

*Миоз* (сужение зрачков) - связан с тем, что морфин стимулирует центры глазодвигательных нервов - устраняется атропином. Точечные зрачки - характерный признак систематического применения морфина.

*Брадикардия* - связана со стимуляцией морфином центров блуждающих нервов.

***3. Эйфория***

*Эйфория* связана с возбуждением μ-рецепторов. Характеризуется чувством комфорта, отсутствием неприятных ощущений и переживаний. Устраняются не только болевые ощущения, но и чувства недомогания, страх, тревога, голод, жажда и т.п. Кроме того, рассеивается внимание, усиливается воображение. Субъективно это переживается как состояние общего благополучия. Эйфория является важнейшим фактором, способствующим развитию лекарственной зависимости (пристрастия) к морфину – *морфинизма*. Эйфория чаще возникает при применении морфина для устранения боли. У здорового человека морфин может вызывать дисфорию (тошноту, беспокойство, апатию).

*Лекарственная зависимость* - психическая и физическая потребность в повторном принятии препарата.

*Психическая зависимость* обусловлена стремлением человека повторить испытанное ощущение эйфории.

*Физическая зависимость* возникает из-за того, что после нескольких введений морфина по принципу отрицательной обратной связи нарушается выработка собственных эндогенных медиаторов опиоидной системы - энкефалинов и эндорфинов, а значит, организм становится зависимым от принятия препарата на уровне биохимических реакций, без которых работа антиноцицептивной и сопряженной с ней систем нарушается.

*Толерантность (привыкание)* - снижение фармакологического эффекта морфина при повторных введениях, в результате чего для достижения прежнего действия необходимо постоянно увеличивать дозу. Основные причины развития толерантности - уменьшение чувствительности опиоидных рецепторов и усиление метаболизма препаратов в печени.

**II. Периферические эффекты**

*1. Повышение тонуса гладкой мускулатуры* (кишечник, мочеточники и т.д.) - возникает вследствие активации парасимпатической системы и стимуляции опиоидных рецепторов, находящихся в гладкой мускулатуре. Данный эффект, в первую очередь, следует рассматривать как негативный, т.к. спазм гладкой мускулатуры нарушает физиологию внутренних органов. Тем не менее, он нашел свое применение в медицине. Был синтезирован специальный препарат - ло-перамид (имодиум), который применяется в качестве антидиарейного средства.

*2. Гистаминогенное действие.* Морфин увеличивает высвобождение активного гистамина, что может вести к аллергическим реакциям (крапивница и др.). В связи с тем, что морфин повышает тонус бронхов, у больных бронхиальной астмой препарат может вызывать бронхоспазм.

Все вышеуказанные фармакологические эффекты морфина в полной или частичной мере свойственны всем другим наркотическим анальгетикам, как растительного происхождения, так и синтетическим. Тем не менее, у каждого препарата есть некоторые отличительные особенности, заслуживающие отдельного внимания.

**Фентанил** - самый мощный опиоидный анальгетик. По силе действия превосходит морфин в 80-100 раз, в связи с чем обладает очень высокой токсичностью: мощно угнетает дыхательный центр, а также быстро вызывает лекарственную зависимость. Формы выпуска - 0,005% раствор в ампулах по 2 и 5 мл. В настоящее время применяются производные фентанила - ремифентанил, сурфентанил, карфентанил. Последний является газообразным веществом, в связи с чем вводится ингаляционно.

**Бупренорфин** - стимулирует только μ-рецепторы. По анальгетической активности в 20-50 раз сильнее морфина. Кроме того, действует дольше. Обладает меньшим, чем морфин наркогенным потенциалом. Формы выпуска - таблетки по 0,0002 для приема внутрь и сублингвально.

**Пентазоцин** - стимулирует κ- и δ- и блокирует μ-рецепторы. Менее активен, чем морфин. Не вызывает эйфорию, а нередко, наоборот, дисфорию. Редко вызывает лекарственную зависимость. Меньше, чем морфин вызывает повышение тонуса гладких мышц органов дыхания и пищеварения. Увеличивает преднагрузку на сердце, так как повышает давление в легочной артерии, поэтому не применяется для обезболивания инфаркта миокарда. Формы выпуска - таблетки по 0,05 пентазоцина гидрохлорида, ампулы по 1 мл, содержащие по 0,03 пентазоцина лактата.

**Трамадол** - препарат смешанного действия. Помимо наркотической активности, проявляет и ненаркотические свойства - ингибирует обратный нейрональный захват норадреналина и серотонина в ЦНС, способствуя подавлению болевых импульсов. Мало влияет на дыхание и пищеварение. Обладает низким наркогенным потенциалом. Эффективен при применении внутрь. Формы выпуска - капсулы с содержанием 0,05; капли (с содержанием в 1 мл 100 мг препарата) во флаконах; ампулы емкостью 1 мл с содержанием 0,05 в 1 мл и емкостью 2 мл с содержанием 0,05 в 1 мл; ректальные свечи с содержанием 0,1.

**Налоксон, налорфин** - полные антагонисты опиоидных рецепторов. Применяются при отравлении наркотическими анальгетиками, а также иногда в комплексном лечении наркомании для облегчения абстинентного синдрома.

Сравнительная характеристика между препаратами относительно Морфина

**Таблица 2**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Группы** | **Препараты** | **Влияние на**  **опиоидные рецепторы** | **Анальгетическая активность**  **по сравнению**  **с Морфином** | **Способность формирования зависимости** |
| **Полные агонисты** | Морфин | μ>κ=δ | 1 | высокая |
| Фентанил | > в 100 раз | высокая |
| Промедол | < в 3 раза | средняя |
| Кодеин | < в 5 раз | средняя |
| **Частичные агонисты** | Бупренорфин | Частичный агонист μ, антагонист κ | > в 50 раз | низкая |
| **Агонист-антагонист** | Пентазоцин | агонист κ, антагонист μ | < в 3 раза | низкая |
| **Полные антагонисты** | Налоксон  Налорфин | μ>κ>δ | - | - |
| **Препараты смешанного действия** | Трамадол | Агонист μ и ингибитор обратного захвата норадреналина и серотанина | < в 10 раз | низкая |

Все препараты хранятся по списку А в сухом месте, соблюдая правила хранения наркотических анальгетиков.

**5. МЕРЫ ПОМОЩИ ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ**

Передозировка наркотическими анальгетиками чревата летальным исходом вследствие остановки дыхания. В этой связи высокую актуальность приобретают меры помощи при отравлении опиоидами.

В том случае, если возникла остановка дыхания, единственной по-настоящему эффективной мерой является искусственная вентиляция легких, поэтому пострадавшего крайне важно в кратчайшие сроки доставить в стационар. Кроме того, показано введение антагонистов опиоидных рецепторов (налорфин, налоксон, налтрексон), которые, блокируя опиоидные рецепторы, способствуют восстановлению активности дыхательного центра. В качестве вспомогательных средств иногда применяются центральные аналептики - камфора, бемегрид, никетамид. Параллельно рекомендуется согревать пострадавшего, поскольку, опиоиды вызывают гипотермию.

Для купирования токсических эффектов опиоидов, вызванных активацией парасимпатической системы (брадикардия, бронхоспазм, спазм мускулатуры кишечника и др.) вводят М-холиноблокатор атропин.

Для ускорения выведения наркотических анальгетиков зачастую приходится проводить катетеризацию мочевого пузыря, т.к. на фоне спазмогенного действия опиоидов мочеиспускание затруднено. Кроме того, при отравлении морфином осуществляется промывание желудка раствором перманганата калия, так как морфину присуща важная особенность фармакокинетики - после инъекционного введения он инкретируется из крови в просвет желудка, а затем вновь всасывается в кровь. Поэтому цель данного мероприятия – “уловить” и нейтрализовать находящуюся в желудке часть морфина.

Таким образом, наркотические анальгетики являются важнейшей группой обезболивающих средств, широко применяемой в медицинской практике. Препараты в связи с их высокой токсичностью применяются для купирования только сильной и очень сильной боли.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В реферате были рассмотрены механизмы восприятия, проведения и контроля боли (ноцицептивная и антиноцицептивная системы). Также рассмотрена классификация, механизм действия и эффекты наркотических анальгетических средств, в том числе характеристика отдельных препаратов. Проведена небольшая сравнительная характеристика между препаратами относительно Морфина.

Наркотические анальгетики являются важнейшей группой обезболивающих средств, широко применяемой в медицинской практике. Препараты в связи с их высокой токсичностью применяются для купирования только сильной и очень сильной боли.

Почти все эффекты [наркотических анальгетиков](http://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid=25401" \t "TermSearch), кроме [болеутоляющего](http://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid=24825" \t "TermSearch), являются нежелательными, особенно такие, как привыкание, лекарственная зависимость и угнетение дыхания, которые и ограничивают применение морфиноподобных средств. Развитие лекарственной зависимости (психическая и физическая) является главным недостатком лечения [наркотическими анальгетиками](http://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid=25401" \t "TermSearch) и [морфином](http://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid=4715" \t "TermSearch) в частности. При зависимости к [морфину](http://www.rlsnet.ru/search_synonym.htm?synid=4715" \t "TermSearch) абстинентный синдром начинается через 6-12 ч после введения препарата, протекает очень тяжело и может закончиться летально.

Лекарственная зависимость, возникающая на фоне применения наркотических анальгетиков, является сложнейшей медицинской и социальной проблемой - проблемой наркомании. Поэтому морфин и подобные ему средства должны при­

меняться строго под квалифицированным контролем специалиста, а их оборот в аптечной сети - быть строго регламентированным.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Базисная Фармакология опиоидных анальгетиков. Лекции к.м.н. Кудряшов Н.В. https://www.youtube.com/watch?v=hKPBg\_T1Cwk

2. Википедия. https://ru.wikipedia.org/wiki/Фенантрен

3. Лекции по фармакологии для высшего медицинского и фармацевтического образования / В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, В.В. Лампатов, А.Ю. Жариков, О.С. Талалаева - Барнаул: изд-во Спектр, 2014. - 560с.

4. Регистр Лекарственных Средств России [http://www.rlsnet.ru/books\_book\_id\_4\_ page \_50.htm](http://www.rlsnet.ru/books_book_id_4_%20page%20_50.htm)l

5. Спортивная энциклопедия http://sportwiki.to/ Опиоидные\_препараты

6. Файловый архив студентов. http://www.studfiles.ru/preview/6012063/

7. Фармакология лекции. [http://pharmacology.by/lekcii/chastnaya-farmakologiya /tsen tralnaya-nervnaya-sistema/opioidnye-narkoticheskie-analgetiki.html](http://pharmacology.by/lekcii/chastnaya-farmakologiya%20/tsen%20tralnaya-nervnaya-sistema/opioidnye-narkoticheskie-analgetiki.html)