

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. ВВЕДЕНИЕ.....	14
1. Содержание фармакологии и ее задачи. Положение среди других медицинских дисциплин. Основные этапы развития фармакологии	14
2. Краткий очерк истории отечественной фармакологии	19
3. О создании новых лекарственных средств	27
II. ОБЩАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	37
1. Пути введения лекарственных средств. Всасывание	37
2. Распределение лекарственных средств в организме. Биологические барьеры. Депонирование	44
3. Химические превращения (биотрансформация, метаболизм) лекарственных средств в организме.....	47
4. Пути выведения лекарственных средств из организма	50
5. Местное и резорбтивное действие лекарственных средств. Прямое и рефлекторное действие. Локализация и механизм действия. «Мишени» для лекарственных средств. Обратимое и необратимое действие. Избирательное действие	54
6. Зависимость фармакотерапевтического эффекта от свойств лекарственных средств и условий их применения	62
А) Химическое строение, физико-химические и физические свойства лекарственных средств	62
Б) Дозы и концентрации	63
В) Повторное применение лекарственных средств	63
Г) Взаимодействие лекарственных средств	66
Фармакологическое взаимодействие	66
Фармацевтическое взаимодействие	71
7. Значение индивидуальных особенностей организма и его состояния для проявления действия лекарственных средств	71
А) Возраст	71
Б) Пол	72
В) Генетические факторы	72
Г) Состояние организма	73
Д) Значение суточных ритмов	73
8. Основные виды лекарственной терапии	74
9. Основное и побочное действие. Аллергические реакции. Идиосинкразия. Токсические эффекты	74
10. Общие принципы лечения острых отравлений лекарственными средствами	77
А) Задержка всасывания токсичного вещества в кровь	78
Б) Удаление токсичного вещества из организма	78
В) Устранение действия всосавшегося токсичного вещества	80

Г) Симптоматическая терапия острых отравлений	80
Д) Профилактика острых отравлений	81
III. ЧАСТНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ	82
Нейротропные средства	82
<i>Лекарственные средства, регулирующие функции периферического отдела нервной системы</i>	<i>82</i>
<i>А. Лекарственные средства, влияющие на афферентную иннервацию (главы 1, 2)</i>	<i>82</i>
Глава 1. Лекарственные средства, понижающие чувствительность окончаний афферентных нервов или препятствующие их возбуждению	83
1.1. Анестезирующие средства (местные анестетики)	83
1.2. Вяжущие средства	89
1.3. Обволакивающие средства	91
1.4. Адсорбирующие средства	91
Глава 2. Лекарственные средства, стимулирующие окончания афферентных нервов.....	92
2.1. Раздражающие средства.....	93
<i>Б. Лекарственные средства, влияющие на эфферентную иннервацию (главы 3, 4).....</i>	<i>95</i>
Глава 3. Средства, влияющие на холинергические синапсы	100
3.1. Средства, влияющие на мускарино- и никотиночувствительные холинорецепторы	105
3.1.1. Средства, стимулирующие м- и н-холинорецепторы (м-, н-холиномиметики)	105
3.1.2. Средства, блокирующие м- и н-холинорецепторы (м-, н-холиноблокаторы)	106
3.2. Антихолинэстеразные средства.....	106
3.3. Средства, влияющие на мускариночувствительные холинорецепторы	113
3.3.1. Средства, стимулирующие м-холинорецепторы (м-холиномиметики, или мускариномиметические средства)	113
3.3.2. Средства, блокирующие м-холинорецепторы (м-холиноблокаторы, или атропиноподобные средства).....	115
3.4. Средства, влияющие на никотиночувствительные холинорецепторы	119
3.4.1. Средства, стимулирующие никотиночувствительные холинорецепторы (н-холиномиметики)	120
3.4.2. Средства, блокирующие никотиночувствительные холинорецепторы и (или) связанные с ними ионные каналы	122
а) Средства, блокирующие передачу возбуждения в вегетативных ганглиях (ганглиоблокаторы)	122
б) Средства, блокирующие нервно-мышечную передачу (курареподобные средства, или миорелаксанты периферического действия)	125
Глава 4. Средства, влияющие на адренергические синапсы.....	133
4.1. Средства, стимулирующие адренорецепторы (адреномиметики)	140
4.1.1. Средства, стимулирующие α - и β -адренорецепторы (α -, β -адреномиметики).....	140
4.1.2. Средства, стимулирующие преимущественно α -адренорецепторы (α -адреномиметики)	145
4.1.3. Средства, стимулирующие преимущественно β -адренорецепторы (β -адреномиметики).....	146

8 ✧ ФАРМАКОЛОГИЯ ✧

4.2. Средства, блокирующие адренорецепторы (адреноблокаторы)	147
4.2.1. Средства, блокирующие α -адренорецепторы (α -адреноблокаторы).....	148
4.2.2. Средства, блокирующие β -адренорецепторы (β -адреноблокаторы)	151
4.2.3. Средства, блокирующие α - и β -адренорецепторы (α -, β -адреноблокаторы).....	153
4.3. Средства пресинаптического действия	154
4.3.1. Симпатомиметики (адреномиметики непрямого действия).....	154
4.3.2. Симпатолитики (средства, угнетающие передачу возбуждения с окончаний адренергических волокон).....	155
Лекарственные средства, регулирующие функции центральной нервной системы (главы 5–12)	159
Г л а в а 5. Средства для наркоза (общие анестетики).....	167
5.1. Средства для ингаляционного наркоза	170
5.1.1. Жидкие летучие вещества	171
5.1.2. Газообразные вещества.....	173
5.2. Средства для неингаляционного наркоза	174
5.3. Комбинированное применение средств для наркоза	176
5.4. Комбинированное применение средств для наркоза с препаратами других фармакологических групп	177
Г л а в а 6. Спирт этиловый	178
Г л а в а 7. Снотворные средства	182
7.1. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов	185
7.2. Агонисты мелатониновых рецепторов	188
7.3. Антагонисты орексиновых рецепторов	188
7.4. Снотворные средства с наркотическим типом действия	189
Г л а в а 8. Болеутоляющие (анальгезирующие) средства	192
8.1. Опиоидные (наркотические) анальгетики и их антагонисты	195
Агонисты опиоидных рецепторов.....	196
Агонисты-антагонисты и частичные агонисты опиоидных рецепторов.....	204
8.2. Неопиоидные препараты центрального действия с анальгетической активностью	207
I. Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики центрального действия (производные парааминофенола)	208
II. Препараты из различных фармакологических групп с анальгетическим компонентом действия	210
8.3. Анальгетики со смешанным механизмом действия (опиоидный + неопиоидный)	211
Г л а в а 9. Противосудорожные средства	212
Г л а в а 10. Противопаркинсонические средства	221
Г л а в а 11. Психотропные средства	228
11.1. Антипсихотические средства (нейролептики).....	229
11.2. Антидепрессанты	237
11.3. Средства для лечения маний.....	243
11.3.1. Соли лития	243
11.4. Анксиолитики (транквилизаторы).....	245
11.5. Седативные средства	251
11.6. Психостимуляторы.....	252
11.7. Ноотропные средства	257
Г л а в а 12. Аналептики	259
Лекарственные средства, регулирующие функции исполнительных органов и систем (главы 13–19)	262

Глава 13. Лекарственные средства, влияющие на функции органов дыхания.....	262
13.1. Стимуляторы дыхания	262
13.2. Противокашлевые средства	264
13.3. Отхаркивающие средства.....	265
13.4. Средства, применяемые при бронхоспазмах	266
13.5. Средства, применяемые при острой дыхательной недостаточности	276
Глава 14. Лекарственные средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему.....	278
14.1. Кардиотонические средства	279
14.1.1. Сердечные гликозиды.....	280
14.1.2. Кардиотонические средства негликозидной структуры	290
14.2. Лекарственные средства, применяемые при нарушениях ритма сердечных сокращений (противоаритмические средства).....	292
14.2.1. Средства, преимущественно блокирующие ионные каналы кардиомиоцитов (проводящей системы сердца и сократительного миокарда)	298
а) Средства, блокирующие натриевые каналы (мембраностабилизирующие средства; группа I)	299
б) Средства, блокирующие кальциевые каналы L-типа (антагонисты кальция, блокаторы медленных кальциевых каналов; группа IV).....	305
в) Блокаторы калиевых каналов (средства, пролонгирующие реполяризацию, увеличивающие продолжительность потенциала действия; группа III)	306
14.2.2. Средства, противоаритмическое действие которых связано с их преимущественным влиянием на рецепторы эфферентной иннервации сердца.....	309
а) Средства, влияющие на β-адренорецепторы кардиомиоцитов (группа II).....	309
б) Средства, влияющие на м-холинорецепторы кардиомиоцитов.....	310
14.2.3. Разные средства, обладающие противоаритмической активностью.....	311
14.3. Средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения	313
14.3.1. Средства, применяемые при лечении стенокардии (антиангинальные средства)	313
14.3.1.1. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде и улучшающие его кровоснабжение	316
а) Органические нитраты.....	316
б) Средства, блокирующие кальциевые каналы (антагонисты кальция)	319
в) Активаторы калиевых каналов	322
г) Разные средства, обладающие антиангинальной активностью	322
14.3.1.2. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде.....	322
14.3.1.3. Средства, повышающие доставку кислорода к миокарду	324
а) Коронарорасширяющие средства миотропного действия	324
б) Средства рефлекторного действия, устраняющие коронарospазм.....	325
14.3.1.4. Кардиопротекторные препараты	325
14.3.2. Разные средства, применяемые при лечении стенокардии	326
14.3.3. Средства, применяемые при инфаркте миокарда	326
14.4. Лекарственные средства, применяемые при нарушении мозгового кровообращения	327

10 ✧ ФАРМАКОЛОГИЯ ✧

14.5. Гипотензивные средства (антигипертензивные средства)	335
14.5.1. Нейротропные гипотензивные средства	339
14.5.2. Средства, влияющие на системную гуморальную регуляцию артериального давления	344
14.5.2.1. Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему.....	344
14.5.3. Препараты миотропного действия (миотропные средства)	349
14.5.3.1. Средства, влияющие на ионные каналы.....	349
14.5.3.2. Донаторы окиси азота	350
14.5.3.3. Разные миотропные препараты	351
14.5.4. Средства, влияющие на водно-солевой обмен (диуретики)	353
14.6. Гипертензивные средства (средства, применяемые при лечении артериальной гипотензии).....	355
14.7. Венотропные (флеботропные) средства	357
14.7.1. Венодилатирующие средства	358
14.7.2. Веноконстрикторные (венотонизирующие) и венопротекторные препараты.....	359
14.7.3. Применение веноконстрикторных (венотонизирующих) и венопротекторных препаратов.....	360
А. Препараты с венотонизирующим и венопротекторным действием.....	362
Б. Препараты с венопротекторным действием	364
14.7.4. Веносклеротерапия	365
14.7.5. Местное лечение при варикозном расширении вен нижних конечностей	365
14.7.6. Средства, применяемые для профилактики и лечения тромбоза вен	366
Глава 15. Лекарственные средства, влияющие на функции органов пищеварения	367
15.1. Средства, влияющие на аппетит.....	367
15.2. Средства, влияющие на функцию слюнных желез.....	368
15.3. Средства, применяемые при нарушениях функции желез желудка	368
15.3.1. Средства, усиливающие секрецию желез желудка. Средства заместительной терапии	369
15.3.2. Средства, понижающие секрецию желез желудка	370
15.3.3. Антацидные средства	376
15.4. Гастропротекторы.....	378
15.5. Средства, влияющие на моторику желудка.....	381
15.6. Рвотные и противорвотные средства.....	381
15.6.1. Рвотные средства	381
15.6.2. Противорвотные средства	383
15.7. Гепатопротекторные средства.....	386
15.8. Желчегонные средства	388
15.9. Средства, способствующие растворению желчных камней (холелитолитические средства)	389
15.10. Средства, применяемые при нарушениях экскреторной функции поджелудочной железы	389
15.11. Средства, влияющие на моторику кишечника.....	390
15.11.1. Слабительные средства	391
Глава 16. Мочегонные средства (диуретики)	395
16.1. Диуретики, оказывающие прямое влияние на функцию эпителия почечных канальцев.....	399
16.2. Антагонисты альдостерона	404
16.3. Осмотически активные мочегонные средства	404

Глава 17. Лекарственные средства, влияющие на миометрий	405
Глава 18. Лекарственные средства, влияющие на кроветворение	411
18.1. Средства, влияющие на эритропоэз	412
18.2. Средства, влияющие на лейкопоэз	415
Глава 19. Лекарственные средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз	417
19.1. Средства, применяемые для профилактики и лечения тромбоза	418
19.1.1. Средства, уменьшающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты)	418
19.1.2. Средства, понижающие свертывание крови (антикоагулянты)	424
19.1.3. Фибринолитические средства (тромболитические средства)	430
19.2. Средства, способствующие остановке кровотечений (гемостатики)	433
19.2.1. Средства, повышающие свертывание крови	433
19.2.2. Антифибринолитические средства	433
<i>Лекарственные средства, регулирующие процессы обмена веществ (главы 20–25)</i>	<i>434</i>
Глава 20. Гормональные препараты	434
20.1. Препараты гормонов гипоталамуса и гипофиза	437
20.2. Препараты гормонов эпифиза	446
20.3. Препараты гормонов щитовидной железы и антигипотиреоидные средства. Кальцитонин	447
20.3.1. Препараты гормонов щитовидной железы	447
20.3.2. Антигипотиреоидные средства	449
20.3.3. Кальцитонин (тирокальцитонин)	450
20.4. Препараты паращитовидных желез	451
20.5. Препараты гормонов поджелудочной железы и синтетические противодиабетические средства	452
20.6. Препараты гормонов коры надпочечников (кортикостероиды)	463
20.6.1. Глюкокортикоиды	463
20.6.2. Минералокортикоиды	467
20.7. Препараты половых гормонов, их производных, синтетических заменителей и антагонистов	469
20.7.1. Препараты гормонов женских половых желез	469
а) Эстрогенные и антиэстрогенные препараты	470
б) Гестагенные (прогестагенные) и антигестагенные препараты	473
в) Противозачаточные (контрацептивные) средства для энтерального применения и имплантации	474
20.7.2. Препараты гормонов мужских половых желез (андрогены) и антиандрогенные средства	477
20.7.3. Анаболические стероиды	480
Глава 21. Витаминные препараты	481
21.1. Препараты водорастворимых витаминов	483
21.2. Препараты жирорастворимых витаминов	493
Глава 22. Средства, применяемые при гиперлипотеинемии (противоатеросклеротические средства)	501
Глава 23. Средства, применяемые при ожирении	515
Глава 24. Средства, применяемые для лечения и профилактики остеопороза	519

Глава 25. Противоподагрические средства	524
<i>Лекарственные средства, угнетающие воспаление и влияющие на иммунные процессы (главы 26–27)</i>	528
Глава 26. Противовоспалительные средства	528
Глава 27. Средства, влияющие на иммунные процессы	544
27.1. Противоаллергические средства. Иммунодепрессанты	544
27.1.1. Противогистаминные средства (блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов)	551
27.2. Иммуностимулирующие средства	556
<i>Противомикробные и противопаразитарные средства (главы 28–33)</i>	558
<i>Противомикробные средства</i>	558
Глава 28. Антисептические и дезинфицирующие средства	558
Глава 29. Антибактериальные химиотерапевтические средства	567
29.1. Антибиотики	569
29.1.1. Пенициллины	573
а) Биосинтетические пенициллины	574
б) Полусинтетические пенициллины	576
в) Побочное и токсическое действие пенициллинов	580
29.1.2. Цефалоспорины	581
29.1.3. Прочие антибиотики, имеющие в структуре β -лактамное кольцо	586
29.1.4. Макролиды и азалиды	587
29.1.5. Тетрациклины	589
29.1.6. Группа левомецетина	592
29.1.7. Группа аминогликозидов	595
29.1.8. Циклические полипептиды (полимиксины и др.)	599
29.1.9. Линкозамиды	600
29.1.10. Гликопептиды	600
29.1.11. Фузидиевая кислота	601
29.1.12. Антибиотики разного химического строения для местного применения	601
29.2. Сульфаниламидные препараты	604
29.2.1. Сульфаниламиды для резорбтивного действия	606
29.2.2. Сульфаниламиды, действующие в просвете кишечника	608
29.2.3. Сульфаниламиды для местного применения	609
29.2.4. Комбинированные препараты сульфаниламидов с триметопримом	609
29.3. Производные хинолона	610
29.4. Синтетические антибактериальные средства разного химического строения	613
29.4.1. Производные 8-оксихинолина	613
29.4.2. Производные нитрофурана	613
29.4.3. Производные хиноксалина	615
29.4.4. Оксазолидиноны	615
29.5. Противосифилитические средства	616
29.6. Противотуберкулезные средства	617
29.6.1. Противотуберкулезные средства I группы	619
а) Синтетические средства	619
б) Антибиотики	621
29.6.2. Противотуберкулезные средства II группы	622
а) Синтетические средства	622
б) Антибиотики	623

29.6.3. Противотуберкулезные средства III группы.....	625
а) Синтетические средства	625
Г л а в а 30. Противовирусные средства.....	627
Г л а в а 31. Противопротозойные средства.....	641
31.1. Средства, применяемые для профилактики и лечения малярии	642
31.1.1. Гематошизотропные средства.....	644
31.1.2. Гистошизотропные средства.....	646
31.1.3. Гамонтотропные средства.....	646
31.1.4. Принципы использования противомаларийных средств	647
31.2. Средства, применяемые при лечении амебиаза.....	647
31.3. Средства, применяемые при лечении лямблиоза	649
31.4. Средства, применяемые при лечении трихомоноза	651
31.5. Средства, применяемые при лечении токсоплазмоза	653
31.6. Средства, применяемые при лечении балантидиоза	653
31.7. Средства, применяемые при лечении лейшманиозов	653
31.8. Средства, применяемые при лечении трипаносомоза	654
Г л а в а 32. Противогрибковые средства.....	655
Г л а в а 33. Противоглистные (антигельминтные) средства	663
33.1. Средства, применяемые при лечении кишечных гельминтозов	663
33.2. Средства, применяемые при лечении внекишечных гельминтозов	667
Средства, применяемые при злокачественных новообразованиях	669
Г л а в а 34. Противоопухолевые (противобластомные) средства	669
34.1. Алкилирующие средства и аналогичные им препараты.....	673
34.2. Антиметаболиты.....	677
34.3. Антибиотики	679
34.4. Средства растительного происхождения	679
34.5. Гормональные препараты и антагонисты гормонов	683
34.6. Ферменты.....	686
34.7. Цитокины.....	686
34.8. Моноклональные антитела.....	687
34.9. Ингибиторы протеинкиназ.....	688
П Р И Л О Ж Е Н И Е	690
IV. О Б Щ А Я Р Е Ц Е П Т У Р А	690
<i>А. Введение в общую рецептуру</i>	690
Лекарственные формы, вещества, средства, препараты	690
Государственная фармакопея. Номенклатура лекарственных средств.....	691
Рецепт. Правила выписывания и отпуска лекарственных средств	696
Краткие грамматические замечания, касающиеся рецептуры	700
<i>Б. Правила выписывания лекарственных форм</i>	701
1. Жидкие лекарственные формы.....	701
2. Мягкие лекарственные формы	714
3. Твердые лекарственные формы	720
4. Капсулы	726
5. Лекарственные формы для инъекций	728
6. Разные лекарственные формы.....	731
УКАЗАТЕЛЬ ПРЕПАРАТОВ	734

1	2	3
Этаминал-натрий — <i>Aethaminalum natrium</i>	Внутрь 0,1–0,2 г; ректально 0,2 г	Порошок; таблетки по 0,1 г
Хлоралгидрат — <i>Chlorali hydras</i>	Внутрь и ректально (в клизмах) 0,5–1 г	Порошок
Рамелтеон — <i>Ramelteon</i>	Внутрь 0,008 г	Таблетки по 0,008 г

Глава 8

БОЛЕУТОЛЯЮЩИЕ (АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ) СРЕДСТВА

Причиной острых и хронических болевых ощущений могут быть как органические, так и психогенные нарушения. Боль возникает при повреждающих воздействиях на кожу, слизистые оболочки, связки, мышцы, суставы, внутренние органы. Нередко боль обусловлена нарушением функции самой нервной системы. Это так называемые нейропатические боли, связанные с прямой травмой периферических нервов или мозговой ткани, с ишемией, инфекцией, разрастанием опухолей и т.д.

С учетом очень большой распространенности патологических процессов, сопровождающихся болями¹, которые могут сохраняться месяцами и годами, значимость болеутоляющих средств трудно переоценить. Устранение или облегчение боли анальгетиками улучшает физическое и психическое состояние пациента, что благоприятно сказывается на его профессиональной и социальной жизни.

Болевые ощущения воспринимаются специальными рецепторами, которые получили название «ноцицепторы»². Они находятся в окончаниях древовидно-разветвленных афферентных волокон, расположенных в коже, мышцах, суставных капсулах, надкостнице, во внутренних органах и т.д. Повреждающими (ноцицептивными) раздражителями могут быть механические, термические и химические воздействия. Причиной боли нередко является патологический процесс (например, воспаление). Известны эндогенные вещества, которые, воздействуя на ноцицепторы, способны вызывать болевые ощущения (брадикинин, гистамин, серотонин, ионы калия и др.). Простагландины (например, E₂) повышают чувствительность ноцицепторов к химическому (и термическому) раздражению.

Вызванные болевым раздражением импульсы распространяются по С- и А_δ-волокам и поступают в задние рога спинного мозга (рис. 8.1). Здесь происходит первое переключение с афферентных волокон на вставочные нейроны. Отсюда возбуждение распространяется по ряду путей. Один из них — восходящие афферентные тракты. Они проводят возбуждение к вышележащим отделам — ретикулярной формации, таламусу, гипоталамусу, к базальным ганглиям, лимбической системе и коре большого мозга. Сочетанное взаимодействие этих структур приводит к восприятию и оценке боли с последующими поведенческими и вегетативными реакциями. Второй путь — передача импульсов на мотонейроны спинного мозга, что проявляется двигательным рефлексом. Третий путь осуществляется за счет возбуждения нейронов боковых рогов, в результате чего активируется адренергическая (симпатическая) иннервация.

Функционирование нейронов задних рогов спинного мозга регулируется супраспинальной антиноцицептивной системой. Последняя представлена комплексом структур³, оказывающих нисходящее тормозное влияние на передачу болевых стимулов

¹ Хроническими болями страдают 8–30% взрослого населения.

² От лат. *posco* — повреждаю.

³ К ним относятся ядра среднего мозга (околородопроводное серое вещество — *periaqueductal gray*), продолговатого мозга (большое ядро шва — *nucleus raphe magnus*; большеклеточное, гигантоклеточное, парагигантоклеточное и латеральное ретикулярные ядра — *nuclei reticulares magnocellularis, gigantocellularis et lateralis*; голубое пятно — *locus coeruleus*) и др.

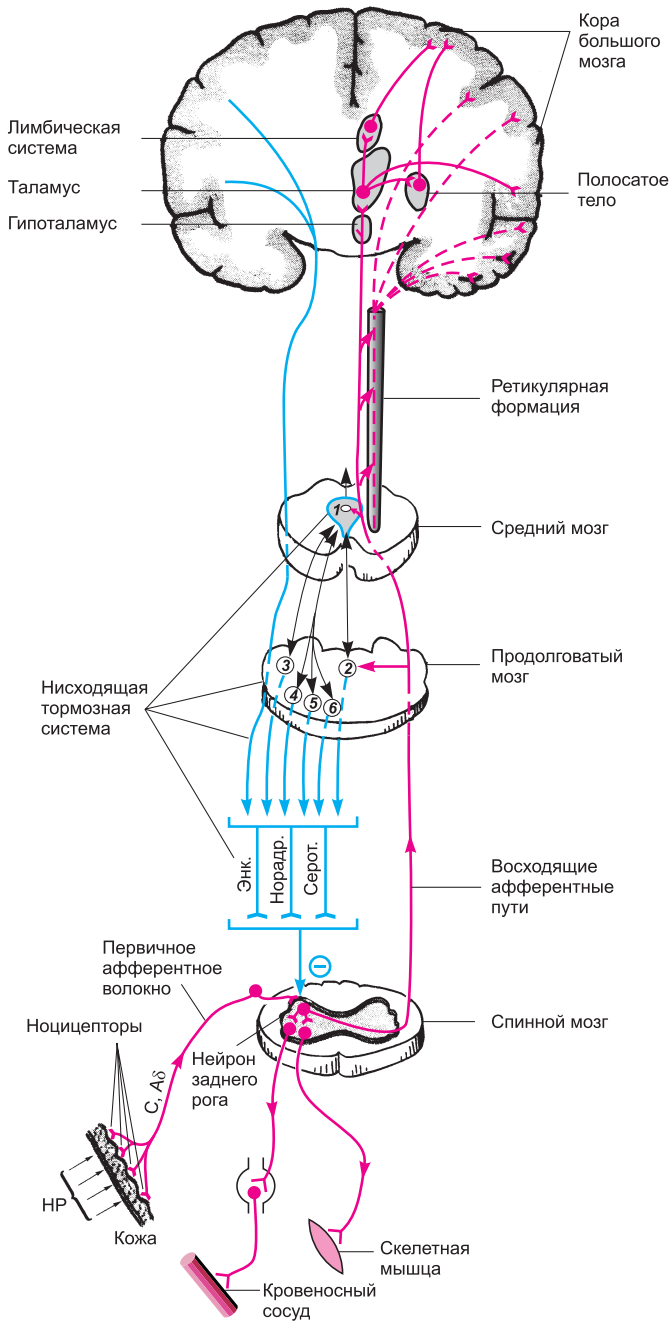


Рис. 8.1. Пути проведения боли.

НР — ноцицептивное раздражение; Серот. — серотонинергические волокна; Норадр. — норадренергические волокна; Энк. — энкефалинергические волокна; минус — тормозной эффект. 1 — околоспинальное серое вещество; 2 — большое ядро шва; 3 — голубое пятно; 4 — крупноклеточное ретикулярное ядро; 5 — гигантское ретикулярное ядро; 6 — парагигантоклеточное ядро

с первичных афферентных волокон на вставочные нейроны. Например, показано, что электрическое раздражение околосинаптического серого вещества или парагиганто-клеточного ретикулярного ядра либо микроинъекция в них энкефалинов вызывает снижение болевой чувствительности. Осуществляется нисходящее торможение за счет серотонинергических, норадренергических и, очевидно, пептидергических (энкефалинергических и др.) нейронов.

Следует учитывать и наличие значительного числа различных эндогенных пептидов, в том числе с анальгетической активностью (*энкефалины*, β -*эндорфин*, *динорфины*, *эндоморфины*), а также альгетическими¹ свойствами (например, субстанция P). Последние вызывают или усиливают болевые ощущения. Кроме того, недавно выделен эндогенный пептид, названный *ноцицептином*. Он специфически взаимодействует со специальными рецепторами, отличающимися от опиоидных рецепторов², и принимает участие в регуляции ноцицепции (снижает порог болевой чувствительности). Другой пептид — *ноцистатин* обладает антиноцицептивным действием. В тканях мозга образуются и многие другие биологически активные вещества, которые могут играть роль не только медиаторов, но и модуляторов передачи болевых стимулов³. В качестве последних выступают и некоторые нейрогормоны.

Пептиды с анальгетической активностью (опиоиды) взаимодействуют со специфическими опиоидными рецепторами, которые обнаружены в большинстве образований, принимающих участие в проведении и восприятии боли. Выявлено несколько типов опиоидных рецепторов, различающихся по чувствительности к эндогенным и экзогенным опиоидам.

С возбуждением каждого типа рецепторов связывают определенные физиологические эффекты (табл. 8.1).

Таблица 8.1. Типы опиоидных рецепторов: эндогенные лиганды, локализация, эффекты

Тип опиоидных рецепторов*	Эндогенные лиганды	Локализация в ЦНС опиоидных рецепторов, принимающих участие в регуляции ноцицепции	Некоторые эффекты, связанные с активацией центральных и периферических опиоидных рецепторов
1	2	3	4
μ (мю) (MOR, MOR, OR ₃)	Эндоморфины	Неостриатум, кора головного мозга, таламус, <i>n. accumbens</i> , гиппокамп, миндалевидное тело, поверхностный слой серого вещества задних рогов спинного мозга, большое ядро шва, околосинаптическое серое вещество	Анальгезия, седативный эффект, эйфория, физическая зависимость, угнетение дыхания, снижение моторики желудочно-кишечного тракта, брадикардия, миоз
δ (дельта) (DOR, DOR, OR ₁)	Энкефалины	Обонятельная луковица, кора головного мозга, неостриатум, <i>n. accumbens</i> , таламус, гипоталамус, ствол головного мозга, поверхностный слой серого вещества задних рогов спинного мозга	Анальгезия, угнетение дыхания, снижение моторики желудочно-кишечного тракта

¹ *Algesis* (греч.) — ощущение боли.

² ORL1 — опиоидоподобный рецептор (*opioid receptor like protein*). Его обозначают также N/OFQ (nociceptin/orphanin FQ) рецептор, OR₄ или NOP.

³ О ванилоидных (капсаициновых) рецепторах и их лигандах см. на с. 165.

1	2	3	4
κ (каппа) (KOR, KOR, OP ₂)	Динорфины	Кора головного мозга, <i>n. acumbens</i> , перегородка, меж- ножковое ядро	Анальгезия, седативный эффект, дисфория, миоз, небольшое снижение моторики желудочно-кишечного тракта, возможна физическая зависимость

* В скобках даны синонимы.

Выделен и ряд подтипов опиоидных рецепторов, имеющих определенную функциональную значимость. Так, супраспинальную анальгезию связывают с μ_1 -, κ_3 -, δ_1 - и δ_2 -подтипами, а спинальную — с μ_2 -, δ_2 - и κ_1 -подтипами.

Таким образом, в организме функционирует сложная нейрогуморальная антиоцицептивная система. В случае ее недостаточности (при чрезмерно выраженном или длительном повреждающем воздействии) болевые ощущения приходится подавлять с помощью болеутоляющих средств.

*Анальгетики*¹ — препараты, которые при резорбтивном действии избирательно подавляют болевую чувствительность. Они не выключают сознание и не угнетают другие виды чувствительности. Исходя из фармакодинамики соответствующих препаратов, их подразделяют на следующие группы.

I. Средства преимущественно центрального действия

A. Опиоидные (наркотические) анальгетики

1. Агонисты

2. Агонисты-антагонисты и частичные агонисты

B. Неопиоидные препараты с анальгетической активностью

1. Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики (производные парааминофенола)

2. Препараты из различных фармакологических групп с анальгетическим компонентом действия

II. Средства преимущественно периферического действия

Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики (производные салициловой кислоты, пиразолона и др.; см. в главе 24 в разделе «Нестероидные противовоспалительные средства»).

В этой главе будут рассмотрены анальгетики, действующие преимущественно на ЦНС.

8.1. ОПИОИДНЫЕ (НАРКОТИЧЕСКИЕ) АНАЛЬГЕТИКИ И ИХ АНТАГОНИСТЫ

Фармакологические эффекты опиоидных анальгетиков и их антагонистов обусловлены взаимодействием с опиоидными рецепторами, которые обнаружены как в ЦНС, так и в периферических тканях.

Исходя из принципа взаимодействия анальгетиков этой группы с опиоидными рецепторами, их можно представить в виде следующих групп.

Агонисты

Морфин Промедол Фентанил Суфентанил

Агонисты-антагонисты и частичные агонисты

Пентазоцин Налбуфин Буторфанол Бупренорфин

¹ Происхождение термина «анальгетик» см. в главе 5.

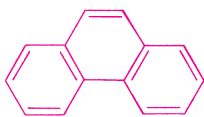
Многие опиоидные анальгетики относятся к первой группе веществ. Однако в этом качестве могут быть использованы и агонисты-антагонисты, если у них доминируют свойства агонистов (например, пентазоцин), а также частичные агонисты. В связи с тем, что эти анальгетики взаимодействуют с опиоидными рецепторами, их называют опиоидами.

Опиоидные анальгетики оказывают выраженное угнетающее влияние на ЦНС. Оно проявляется анальгетическим, снотворным, противокашлевым действием. Кроме того, большинство из них изменяют настроение (возникает эйфория) и вызывают лекарственную зависимость (психическую и физическую).

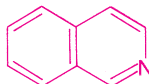
К группе опиоидных анальгетиков относится ряд препаратов, получаемых как из растительного сырья, так и синтетическим путем.

Агонисты опиоидных рецепторов

Широкое распространение в медицинской практике получил алкалоид¹ морфин. Выделяют его из опия², который является застывшим млечным соком, вытекающим из надрезов головок снотворного мака — *Papaver somniferum* (рис. 8.2). В опиине, предназначенном для медицинских целей, должно быть не менее 10% морфина. Всего опиин содержит более 20 алкалоидов.



Фенантрен



Изохинолин

По химической структуре одни алкалоиды опия относятся к производным фенантрена, другие — к производным изохинолина.

Для производных фенантрена (морфин, кодеин и др.) характерно в основном угнетающее действие на ЦНС (анальгетическое, противокашлевое), а для алкалоидов изохинолинового ряда (папаверин и др.) — прямое спазмолитическое действие на гладкие мышцы.

В настоящем разделе из алкалоидов опия будет рассмотрен только морфин как типичный представитель опиоидных (наркотических) анальгетиков.

Основным для морфина является болеутоляющий эффект. Морфин обладает достаточно выраженной избирательностью болеутоляющего действия. Другие виды чувствительности (тактильную, температурную чувствительность, слух, зрение) в терапевтических дозах он не подавляет.

Механизм болеутоляющего действия морфина выяснен не полностью. Тем не менее есть все основания считать, что он складывается из следующих основных компонентов: 1) угне-



Рис. 8.2. Снотворный мак — *Papaver somniferum* L. (содержит алкалоиды морфин, кодеин, папаверин и др.)

¹ Значение термина «алкалоид» см. в разделе 1.3.

² От греч. *opos* — сок. Получают опиин вручную, надрезая незрелые маковые головки и затем собирая высохший на воздухе млечный сок.

тения процесса межнейронной передачи болевых импульсов в центральной части афферентного пути и 2) нарушения субъективно-эмоционального восприятия, оценки боли и реакции на нее¹.

Механизм болеутоляющего действия морфина обусловлен его взаимодействием с опиоидными рецепторами ($\mu > \kappa \approx \delta$), агонистом которых он является. Стимуляция морфином опиоидных рецепторов проявляется активацией эндогенной антиноцицептивной системы и нарушением межнейронной передачи болевых стимулов на разных уровнях ЦНС. Так, существенное значение имеет прямое угнетающее влияние морфина на спинальные нейроны. При этом происходит нарушение межнейронной передачи возбуждения на уровне задних рогов спинного мозга. Важно также действие морфина на супраспинальные ядра, участвующие в нисходящем контроле активности нейронов задних рогов спинного мозга. В эксперименте показано, что введение морфина в некоторые из этих ядер (например, в околоводопроводное серое вещество, в ретикулярные парагигантоклеточное и гигантоклеточное ядра) вызывает анальгезию. Важность нисходящей системы доказывается также тем, что разрушение большого ядра шва в значительной степени снижает анальгетическое действие морфина. Таким образом, угнетающее влияние морфина на передачу болевых импульсов в спинном мозге с первичных афферентных волокон на вставочные нейроны складывается из усиления нисходящих тормозных влияний и прямого угнетающего действия на межнейронную передачу в спинном мозге. Эти виды действия локализуются как на постсинаптических нейронах, так и на уровне пресинаптических окончаний. В последнем случае морфин, стимулируя пресинаптические опиоидные рецепторы окончаний первичных афферентов, уменьшает высвобождение медиаторов (например, глутамата, субстанции P), принимающих участие в передаче ноцицептивных стимулов. Торможение постсинаптических нейронов обусловлено их гиперполяризацией (за счет активации постсинаптических K^+ -каналов). Нарушение морфином межнейронной передачи в спинном мозге снижает интенсивность импульсации, поступающей в восходящие афферентные пути, а также уменьшает двигательные и вегетативные реакции (рис. 8.3).

Изменение восприятия боли связано, по-видимому, не только с уменьшением поступления болевых импульсов к вышележащим отделам, но также с успокаивающим действием морфина. Последнее, очевидно, сказывается на оценке боли и ее эмоциональной окраске, что имеет важное значение для двигательных и вегетативных проявлений боли. Роль психического состояния для оценки болевых ощущений очень велика. Достаточно отметить, что положительный эффект плацебо при некоторых болях достигает 35–40%.

Успокаивающее действие морфина может быть связано с его влиянием на нейроны коры головного мозга, на активирующую восходящую ретикулярную формацию



В.А. СЕРТУРНЕР (1783–1841)

В 1806 г. выделил из снотворного мака алкалоид морфин. Это был первый алкалоид, полученный в очищенном виде

¹ За последние годы появились данные о наличии у опиоидов периферического компонента анальгетического действия. Так, было показано, что в эксперименте в условиях воспаления опиоиды снижают болевую чувствительность к механическому воздействию. Очевидно, опиоидергические процессы принимают участие в модуляции боли в воспаленных тканях.

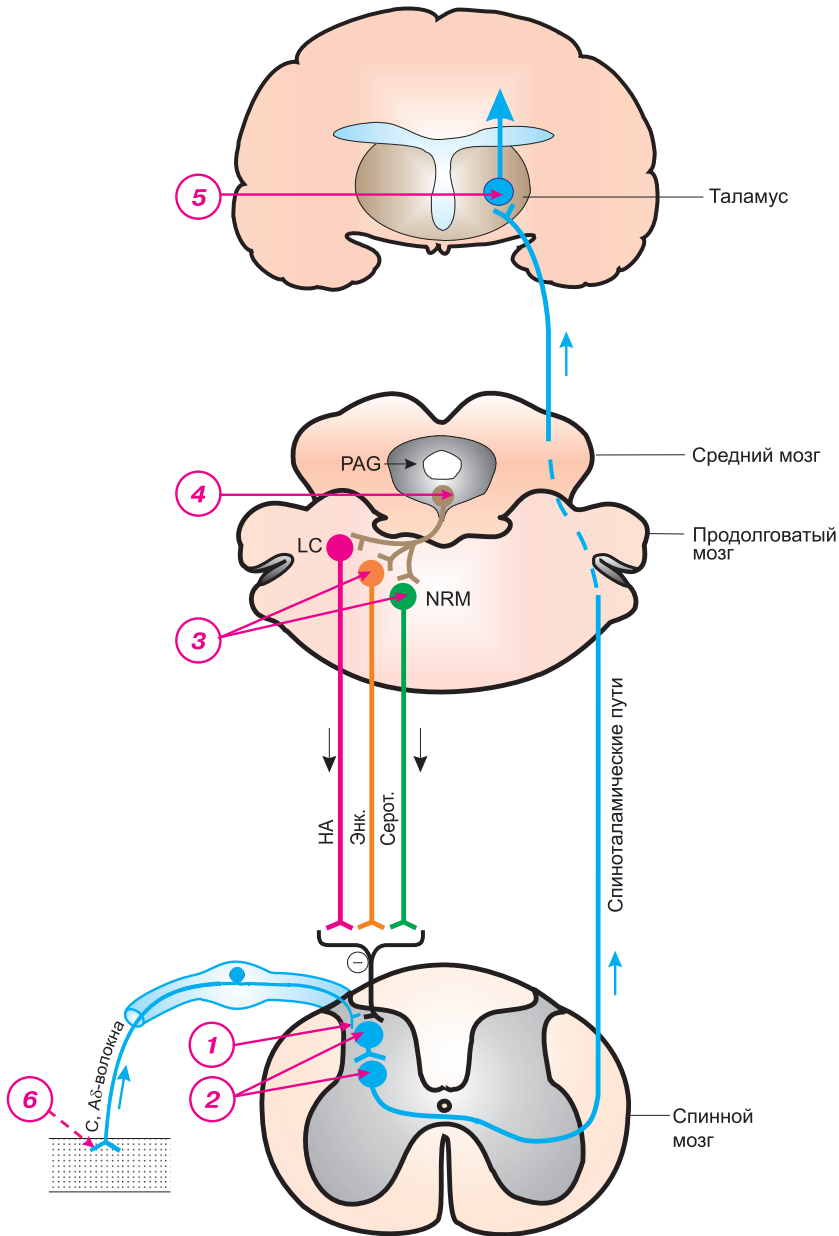


Рис. 8.3. Возможные точки приложения действия морфина.

Анальгетический эффект морфина обусловлен его стимулирующим влиянием на опиоидные рецепторы на разных уровнях ЦНС.

1 — влияние на пресинаптические рецепторы первичных афферентов (приводит к снижению высвобождения медиаторов, например субстанции P, глутамата); 2 — влияние на постсинаптические рецепторы нейронов заднего рога спинного мозга, приводящее к угнетению их активности; 3, 4 — активация антиноцицептивной системы среднего и продолговатого мозга (центральное серое вещество, ядра шва) усиливает нисходящее тормозное влияние на проведение болевых импульсов в задних рогах спинного мозга; 5 — угнетение межнейронной передачи болевых импульсов на уровне таламуса; 6 — при воспалении снижение чувствительности окончаний афферентных нервов. PAG — околыводопроводное серое вещество; LC — голубое пятно; NRM — большое ядро шва; HA — адренергические волокна; Энк. — энкефалинергические волокна; Серот. — серотонинергические волокна; минус — тормозное влияние

ствола головного мозга, а также на лимбическую систему и гипоталамус. Например, известно, что морфин угнетает реакцию активации коры головного мозга (подавляет десинхронизацию ЭЭГ на внешние раздражения), а также реакцию лимбической системы и гипоталамуса на афферентные импульсы.

Одно из типичных проявлений психотропного действия морфина — вызываемое им состояние *эйфории*¹, которая заключается в повышенном настроении, ощущении душевного комфорта, положительном восприятии окружающей обстановки и жизненных перспектив независимо от реальной действительности. Особенно выражена эйфория при повторном применении морфина. Однако у некоторых людей отмечается обратное явление: плохое самочувствие, отрицательные эмоции (дисфория²).

В терапевтических дозах морфин вызывает сонливость, а при благоприятных условиях способствует развитию сна³. Сон, вызванный морфином, обычно поверхностный и легко прерывается внешними раздражителями.

Одним из проявлений центрального действия морфина служит снижение температуры тела, связанное с угнетением центра терморегуляции, расположенного в гипоталамусе. Однако отчетливая гипотермия наблюдается только при введении больших доз морфина. Вместе с тем морфин может оказывать стимулирующее влияние на определенные центры гипоталамуса. В частности, это приводит к повышению выделения антидиуретического гормона (вазопрессина) и уменьшению диуреза.

Наблюдаемое при введении морфина (особенно в токсических дозах) сужение зрачков (миоз) также имеет центральный генез и связано с возбуждением центров глазодвигательного нерва. Последнее является, по-видимому, вторичным и возникает в результате воздействия морфина на вышележащие отделы ЦНС. Такое предположение основывается на том, что у декортицированных собак морфин не вызывает миоза.

Существенное место в фармакодинамике морфина занимает его действие на продолговатый мозг, и в первую очередь на центр дыхания. Морфин (начиная с терапевтических доз) угнетает центр дыхания, снижая его возбудимость к углекислоте и рефлекторным воздействиям. Сначала наступает урежение частоты дыханий, которое компенсируется увеличением их амплитуды. При повышении дозы до субтоксической ритм дыхания снижается еще больше, падают амплитуда одиночных дыханий и минутный объем. Нередко отмечается неправильный дыхательный ритм, возможно периодическое дыхание (при токсических дозах вещества). При отравлении морфином смерть наступает от паралича центра дыхания.

Морфин угнетает центральные звенья кашлевого рефлекса и обладает выраженной противокашлевой активностью.

На рвотный центр морфин, как правило, действует угнетающе. Однако в части случаев он может вызывать тошноту и рвоту. Связывают это с возбуждающим действием морфина на хеморецепторы пусковой зоны (*trigger zone*), расположенной на дне IV желудочка и активирующей центр рвоты (см. рис. 15.3). Центр блуждающих нервов морфин возбуждает, особенно в больших дозах. Возникает брадикардия. На сосудодвигательный центр практически не влияет. Спинномозговые рефлексы при введении морфина в терапевтических дозах обычно не меняются, в больших дозах — угнетаются.

Таким образом, влияние морфина на ЦНС довольно разнообразно (табл. 8.2).

Морфин оказывает выраженное влияние на многие гладкомышечные органы, содержащие опиоидные рецепторы. В отличие от алкалоидов опия изохинолинового ряда (например, папаверина), морфин стимулирует гладкие мышцы, повышая их тонус.

¹ От греч. *eu* — хорошо, *phero* — переношу.

² От греч. *dys* — отрицание, *phero* — переношу.

³ Морфин получил свое название благодаря снотворному действию (в честь греческого бога сновидений Морфея).

Таблица 8.2. Основные эффекты морфина

Угнетающие эффекты	Стимулирующие эффекты
Центральные	
Подавление боли Седативный и снотворный эффекты Угнетение центра дыхания Угнетение кашлевого рефлекса Небольшое угнетение центра терморегуляции Снижение секреции гонадотропных гормонов	Эйфория Стимуляция центров глазодвигательных нервов (миоз) Стимуляция центров блуждающих нервов Повышение продукции пролактина и антидиуретического гормона Возможна стимуляция рецепторов пусковой зоны рвотного центра
Периферические	
Угнетение моторики желудка и пропульсивной перистальтики кишечника Угнетение секреции желез желудка, поджелудочной железы, кишечника	Повышение тонуса сфинктеров желудочно-кишечного тракта Повышение тонуса мышц кишечника Повышение тонуса сфинктера Одди (повышение давления в желчном пузыре / протоках и протоке поджелудочной железы) Повышение тонуса мышц бронхов Повышение тонуса сфинктеров мочеточников и мочевого пузыря

Со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдаются повышение тонуса сфинктеров и кишечника, снижение перистальтики кишечника, способствующей продвижению его содержимого, увеличение сегментации кишечника. Кроме того, уменьшаются секреция поджелудочной железы и выделение желчи. Все это замедляет продвижение химуса по кишечнику. Этому способствуют также более интенсивное всасывание воды из кишечника и уплотнение его содержимого. В итоге развивается запор (обстипация).

Морфин может существенно повышать тонус сфинктера Одди (сфинктер печечно-поджелудочной ампулы) и желчных протоков, что нарушает процесс поступления в кишечник желчи. Снижается и выделение панкреатического сока.

Морфин повышает тонус и сократительную активность мочеточников. Он также тонизирует сфинктер мочевого пузыря, затрудняя мочеотделение.

Под влиянием морфина повышается тонус бронхиальных мышц, что может быть связано как с его действием на опиоидные рецепторы мышц, так и с высвобождением гистамина.

Непосредственно на сосуды морфин практически не влияет.

В терапевтических дозах он, как правило, не изменяет уровень артериального давления. При увеличении дозы может вызывать небольшую гипотензию, которую относят за счет незначительного угнетения сосудодвигательного центра и высвобождения гистамина. На фоне действия морфина может развиваться ортостатическая гипотензия.

Из желудочно-кишечного тракта морфин всасывается недостаточно хорошо. Кроме того, значительная его часть инактивируется в печени при первом прохожде-

нии через нее. В связи с этим для более быстрого и выраженного эффекта препарат обычно вводят парентерально. Длительность анальгезирующего действия морфина — 4–6 ч. Определяется она довольно быстрой биотрансформацией морфина в печени и выведением его из организма¹. Через гематоэнцефалический барьер морфин проникает плохо (в ткани мозга попадает около 1% введенной дозы). Морфин в неизменном виде (10%) и его конъюгаты (90%) выделяются преимущественно почками и в небольшом количестве (7–10%) — желудочно-кишечным трактом, куда попадают с желчью.

В качестве одного из заменителей морфина иногда используют омнопон (пантопон), представляющий собой смесь гидрохлоридов 5 алкалоидов опия как фенантренового (морфин, кодеин, тебаин), так и изохинолинового (папаверин, наркотин) ряда. Фармакодинамика этого препарата в целом аналогична таковой морфина. Одно из отличий заключается в том, что омнопон в меньшей степени, чем морфин, повышает тонус гладких мышц.

Помимо морфина, в медицинской практике нашли применение многие синтетические и полусинтетические препараты. Структуры некоторых из них приведены ниже.

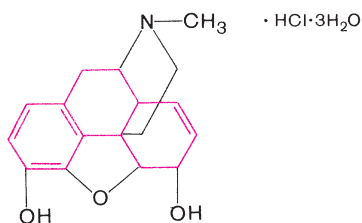
К числу таких анальгетиков относятся производные пиперидина, имеющие аналогичный с морфином спектр рецепторного действия ($\mu > \kappa \approx \delta$; табл. 8.3). Одним из широко распространенных в практике препаратов этого ряда является промедол (тримеперидина гидрохлорид). По обезболивающей активности он уступает морфину в 2–4 раза². Продолжительность действия — 3–4 ч. Тошноту и рвоту вызывает реже, чем морфин. Несколько меньше угнетает центр дыхания.

Промедол и сходный с ним по структуре и действию анальгетик меперидин в организме подвергаются биотрансформации с образованием нейротоксичного N-деметилированного метаболита. Последний стимулирует ЦНС (возможны тремор, подергивания мышц, гиперрефлексия, судороги). Метаболит имеет длительный период «полужизни» ($t_{1/2} = 15–20$ ч). Поэтому промедол (и меперидин) рекомендуется применять только кратковременно (до 48 ч).

Химические структуры некоторых опиоидных анальгетиков и их антагонистов

Опиоидные анальгетики

Средство растительного происхождения



Морфина гидрохлорид

¹ Выделен метаболит морфин-6-β-глюкуронид. Он активнее морфина и действует несколько продолжительнее.

² Для получения необходимого эффекта промедол применяют в больших дозах, чем морфин.

Синтетические средства

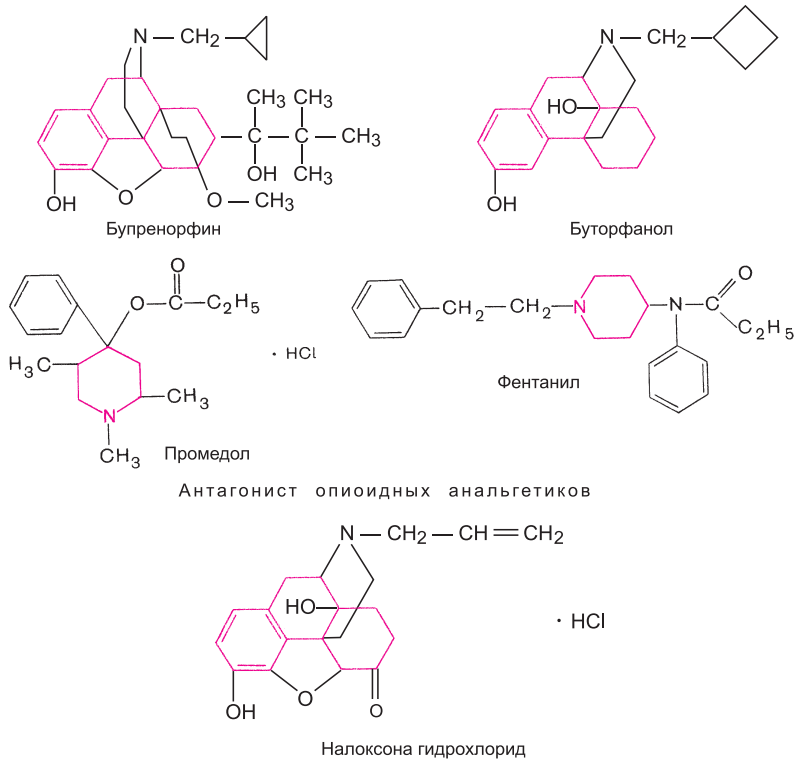


Таблица 8.3. Влияние опиоидов на разные типы рецепторов

Опиоиды	Опиоидные рецепторы		
	μ	δ	κ
<i>Эндогенные опиоиды — агонисты</i>			
β-Эндорфин	+++	+++	+++
Лейэнкефалин	+	+++	
Метэнкефалин	++	+++	
Динорфины (А, В)	+ / +++	+	+++
Эндоморфины (1, 2)	+++	+	+
<i>Опиоидные препараты</i>			
Агонисты			
Морфин	+++	+	+
Промедол	++	+	+
Фентанил	+++	+	+
Агонисты-антагонисты и частичные агонисты¹			
Пентазоцин	—	+	++
Налбуфин	—	++	++
Буторфанол	—	+	+++
Бупренорфин	(+++)	+	--
Антагонисты			
Налоксон	---	—	--
Налтрексон	---	—	---

¹ Данные разных авторов по этой группе опиоидов разноречивы.

Примечание. Плюс — агонисты; плюс в скобках — частичные агонисты; минус — антагонисты.

Тонус гладкомышечных органов снижает (мочеточники, бронхи) либо повышает (кишечник, желчевыводящие пути), но уступает по спазмогенному эффекту морфину. В небольшой степени усиливает сократительную активность миометрия. Из желудочно-кишечного тракта всасывается хорошо.

Другой представитель производных пиперидина — фентанил (сентонил) — обладает очень высокой анальгетической активностью. По экспериментальным данным, полученным разными методами исследования, он превосходит по активности морфин в 100–400 раз¹. Отличительной особенностью фентанила является кратковременность вызываемого им обезболивания (20–30 мин при внутривенном введении). Эффект развивается через 1–3 мин. Фентанил вызывает выраженное (вплоть до остановки дыхания), но непродолжительное угнетение центра дыхания.

Он повышает тонус скелетных мышц, в том числе мышц грудной клетки. Последнее ухудшает легочную вентиляцию и затрудняет проведение искусственного или вспомогательного дыхания. Для снижения тонуса мышц обычно применяют антидеполяризующие курареподобные средства. Нередко возникает брадикардия (устраняется атропином). Метаболизируется он в печени. Однако прекращение эффекта связано главным образом с перераспределением фентанила в организме (происходит снижение концентрации фентанила в ЦНС за счет повышения его содержания в периферических тканях).

Синтезированы еще более активные аналоги фентанила — суфентанила цитрат и алфентанил. По фармакологическим свойствам, включая побочные эффекты, оба препарата в основном сходны с фентанилом. Однако при парентеральном введении их действие наступает еще быстрее, чем у фентанила. По продолжительности анальгезии и «периоду полужизни» ($t_{1/2}$) их можно расположить в следующем порядке: фентанил ($t_{1/2}=3,6$ ч) > суфентанил ($t_{1/2}=2,7$ ч) > алфентанил ($t_{1/2}=1,3$ ч). Прекращение эффекта также происходит быстрее у суфентанила и алфентанила. В отличие от фентанила и суфентанила для алфентанила более типичен гипотензивный эффект.

Следует учитывать, что продолжительность эффекта фентанила и его аналогов зависит от возраста пациента (она больше у пожилых людей) и от функции печени (эффект значительно возрастает при циррозе печени).

Ко всем агонистам опиоидных рецепторов развиваются привыкание (включая перекрестное) и лекарственная зависимость (психическая и физическая).

Применяют опиоидные анальгетики при стойких болях, связанных с травмами, перенесенными операциями, инфарктом миокарда, злокачественными опухолями и др. У многих из этих препаратов выражена противикашлевая активность.

Фентанил используют главным образом в сочетании с нейролептиком дроперидолом (оба вещества входят в состав препарата таламонал; синоним — инновар) для нейролептанальгезии².

¹ Назначают фентанил в дозах, которые в 100 раз и более меньше дозы морфина.

² *Нейролептанальгезия* является особой разновидностью общего обезбоживания. Достигается она комбинированным применением антипсихотических средств (нейролептиков), например дроперидола (см. главу 11 и раздел 11.1), и активного опиоидного анальгетика (группы фентанила). При этом антипсихотический (нейролептический) эффект сочетается с выраженной анальгезией. Сознание сохраняется. Действуют оба препарата быстро и кратковременно. Это облегчает введение в нейролептанальгезию и выход из нее. Если к средствам для нейролептанальгезии добавляют азота закись, такой способ общей анестезии называется нейролептанальгезией. Кроме того, одним из видов общего обезбоживания, используемого при проведении хирургических операций, является так называемая *сбалансированная анестезия*. Имеется в виду комбинированное применение барбитурата ультракороткого действия, опиоидного анальгетика, антидеполяризующего миорелаксанта и азота закиси.

Широко используют опиоидные анальгетики для премедикации перед проведением хирургических вмешательств. Вводят морфин и при местном обезболивании, так как он усиливает действие местных анестетиков.

Последние годы успешно используется трансдермальная система фентанила для лечения хронических болей (пластыри с фентанилом наносят накожно через каждые 72 ч).

При применении опиоидных анальгетиков (например, промедола) для обезбоживания родов следует учитывать, что все они проникают через плацентарный барьер и вызывают угнетение центра дыхания плода. Если, несмотря на предосторожности, у новорожденного возникла асфиксия, в пупочную вену вводят антагонист опиоидных анальгетиков налоксон.

При болях, вызванных спазмами желчных протоков или мочеточников, а также при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечных коликах более показано применение промедола и омнопона, так как они меньше, чем морфин, повышают тонус гладких мышц. Однако и эти препараты в указанных случаях целесообразно вводить в сочетании с м-холиноблокаторами (например, с атропином) или спазмолитиками миотропного действия (типа папаверина). Иногда опиоидные анальгетики назначают при сильном кашле, а также при одышке, связанной с недостаточностью левого желудочка сердца.

Из побочных эффектов могут быть тошнота, рвота, брадикардия, запор и др. Препараты следует с осторожностью применять у больных с дыхательной недостаточностью, при нарушенной функции печени. Они противопоказаны детям до 3 лет и в старческом возрасте (вследствие угнетающего действия на центр дыхания).

Агонисты-антагонисты и частичные агонисты опиоидных рецепторов

Агонисты-антагонисты неодинаково действуют на разные типы опиоидных рецепторов: одни типы рецепторов стимулируют (агонистическое действие), другие — блокируют (антагонистическое действие). К числу таких препаратов относятся пентазоцин, буторфанол, налбуфин (см. табл. 8.3 и 8.4).

Таблица 8.4. Сравнительная характеристика опиоидных анальгетиков

Препарат	Относительная анальгетическая активность (морфин = 1); в скобках — средние терапевтические дозы, г	Анальгетическая эффективность в средних терапевтических дозах	Длительность анальгетического действия, ч	Угнетение дыхания	Обстипация (запор)	Наркотический потенциал
Агонисты						
Морфин	1 (0,01)	+++	4–5	+++	+++	+++
Промедол	0,4–0,5 (0,025)	++/+++	3–4	++/+++	±	++/+++
Агонисты-антагонисты и частичные агонисты						
Пентазоцин	0,3 (0,03)	++	3–4	++/+++	±	+
Налбуфин	~1 (0,01)	++/+++	4–5	++/+++	±	±
Буторфанол	3–5 (0,002)	++/+++	3–4	++/+++	+	±
Бупренорфин	20–60 (0,0002)	++/+++	5–9	++/+++	+	±

Примечание. Количеством плюсов обозначена выраженность эффекта; ± — маловыраженный эффект.

Первым препаратом этого типа, внедренным в медицинскую практику, был пентазоцин (лексир, фортрал). По сравнению с фенантроновыми производными в структуре пентазоцина отсутствует один из циклов. Препарат является агонистом δ - и κ -рецепторов и антагонистом μ -рецепторов. Он уступает морфину по анальгетической активности и длительности действия. Пентазоцин привлек внимание в связи с тем, что при его применении относительно невелик (по сравнению с опиоидными анальгетиками агонистами) риск возникновения лекарственной зависимости (не вызывает эйфорию; может вызывать дисфорию). Он несколько меньше, чем морфин, угнетает дыхание, при его применении реже развивается запор. Пентазоцин вызывает повышение давления в легочной артерии; возрастает центральное венозное давление, что приводит к увеличению преднагрузки на сердце. Повышает работу сердца. В связи с этими гемодинамическими эффектами пентазоцин не следует применять при инфаркте миокарда. Из желудочно-кишечного тракта всасывается хорошо. Пентазоцин является также антагонистом опиоидных анальгетиков агонистов, однако это его действие выражено слабо. Проявляется антагонизм, в частности, в том, что при введении пентазоцина лицам с лекарственной зависимостью к опиоидным анальгетикам агонистам у них развивается абстинентный синдром.

К агонистам-антагонистам относятся также буторфанол (морadol, стадол) и налбуфин (нубаин).

Буторфанол по фармакологическим свойствам сходен с пентазоцином. Является агонистом κ -рецепторов и слабым антагонистом μ -рецепторов. Активнее морфина в 3–5 раз. Аналогично пентазоцину 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. Лекарственную зависимость вызывает реже морфина. Вводят внутривенно или внутримышечно, иногда интраназально (через 3–4 ч).

Налбуфин является агонистом κ -рецепторов и слабым антагонистом μ -рецепторов. По активности примерно соответствует морфину. Фармакокинетика сходна с таковой морфина. На гемодинамику практически не влияет. Лекарственную зависимость вызывает редко (примерно с такой же частотой, как пентазоцин). Вводят парентерально через 3–6 ч.

Бупренорфин (бупренекс) является частичным агонистом μ -рецепторов. По анальгетической активности превосходит морфин в 20–60¹ раз и действует более продолжительно (медленно диссоциирует из связи с опиоидными рецепторами). Эффект развивается медленнее, чем у морфина. Меньше, чем морфин, влияет на желудочно-кишечный тракт. Не повышает давление в желчном пузыре и протоке поджелудочной железы. В меньшей степени задерживает продвижение химуса по кишечнику. Из желудочно-кишечного тракта всасывается относительно хорошо (см. табл. 8.5). Основная часть неизмененного препарата выделяется кишечником, метаболиты — почками. Наркогенный потенциал относительно низкий. Абстиненция протекает менее тягостно, чем у морфина.

Вводят парентерально и сублингвально (через 6 ч). При сублингвальном пути введения биодоступность соответствует примерно 50%.

¹ Различия в анальгетической активности проявляются разными дозами препаратов. Однако для практики более важна анальгетическая эффективность веществ при использовании их в терапевтических дозах. Оказывается, что последняя практически однотипна для всех опиоидных анальгетиков, приведенных в табл. 8.4.

Случайная или преднамеренная передозировка опиоидных анальгетиков приводит к острому отравлению. Проявляется оно оглушением, потерей сознания, коматозным состоянием. Дыхание при этом угнетено. Минутный объем дыхания прогрессирующе падает. Появляется неправильное и периодическое дыхание. Кожные покровы бледные, холодные, слизистые оболочки цианотичны. Одним из диагностических признаков острого отравления морфином и подобными ему веществами является резкий миоз (однако при выраженной гипоксии зрачки расширяются). Нарушается кровообращение. Снижается температура тела. Смерть наступает от паралича дыхательного центра.

Таблица 8.5. Фармакокинетика некоторых анальгетиков центрального действия

Препарат	Биодоступность при введении внутрь, %	Начало действия, мин	Скорость накопления максимальной концентрации в плазме крови, мин	Связывание с белками плазмы крови, %	Метаболизм препарата, %	Длительность анальгетического действия, ч
Морфин	12–36	10–15 (в/м)	15–20	33–37	~90	4–6
Фентанил	–	1–2 (в/в) 7–15 (в/м)	20–40	82–86	~92	1–1,5
Суфентанил	–	1–2 (в/в)		~93	92–94	1–1,5
Налбуфин	8–24	15 (п/к) 2–3 (в/в)	30–80	~50		3–6
Буторфанол	60–70 (и/н)	15 (и/н)	30–60	80–83	~95	4–5
Бупренорфин	40–90 (в/м)	15 (в/м)	30–60 (в/м)	~96	~27	4–8
Парацетамол	70–100	30–40 (вн)	30–90	Незначительное	>95	3–4
Трамадол	68–75	30–60 (вн)	120	~20	60–70	3–5

Примечание. и/н — интраназально, в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно, п/к — подкожно, вн — внутрь.

Лечение острых отравлений опиоидными анальгетиками сводится к следующему. Прежде всего необходимо сделать промывание желудка, а также ввести адсорбирующие средства и солевые слабительные. Это особенно важно в случае энтерального введения веществ и их неполной абсорбции.

При развившемся токсическом действии используют специфический *антагонист опиоидных анальгетиков* налоксон (наркан), блокирующий все типы опиоидных рецепторов. Свойствами агониста опиоидных рецепторов налоксон не обладает. Он устраняет не только угнетение дыхания, но и большинство других эффектов опиоидных анальгетиков, в том числе и агонистов-антагонистов. При передозировке бупренорфина налоксон значительно менее эффективен. При введении внутрь препарат всасывается, но большая его часть разрушается при прохождении через печень. Вводят налоксон внутривенно и внутримышечно. Действие наступает быстро (примерно через 1 мин) и продолжается до 2–4 ч.

Для внутривенного введения создан и длительно действующий (10 ч) антагонист налмефен.

При остром отравлении опиоидными анальгетиками может возникнуть необходимость в искусственном дыхании. В связи со снижением температуры тела таких пациентов следует держать в тепле. Если смерть при отравлении опиоидами, которые

в основном метаболизируются в организме, например морфином, не наступила в первые 6–12 ч, прогноз считается благоприятным, так как за это время бо́льшая часть введенного препарата инактивируется.

Налтрексон также является универсальным антагонистом опиоидных анальгетиков. Он примерно в два раза активнее налоксона и действует значительно более продолжительно (24–48 ч). Из побочных эффектов может вызывать бессонницу, тошноту, спастические боли в области живота, суставные боли. Предназначен только для энтерального применения. Используется в основном в комплексе лечения опиоидных наркоманий.

Как уже отмечалось, при длительном применении опиоидных анальгетиков развивается лекарственная зависимость (психическая и физическая¹), являющаяся обычно причиной хронического отравления этими препаратами.

Возникновение лекарственной зависимости в значительной степени объясняется способностью опиоидных анальгетиков вызывать эйфорию. При этом устраняются неприятные эмоции, усталость, появляются хорошее настроение, уверенность в себе, частично восстанавливается работоспособность. Эйфория обычно сменяется чутким, легко прерываемым сном.

При повторных приемах опиоидных анальгетиков к ним развивается привыкание. Поэтому наркоманам для достижения эйфории необходимы все более высокие дозы соответствующих веществ.

Резкое прекращение введения препарата, вызвавшего лекарственную зависимость, приводит к *явлениям лишения (абстиненции)*. Появляются страх, тревога, тоска, бессонница. Возможны двигательное беспокойство, агрессивность и другие симптомы. Нарушаются многие физиологические функции. Иногда возникает коллапс. 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 налоксон (а также пентазоцин).

Постепенно хроническое отравление нарастает. Снижаются умственная и физическая работоспособность, а также чувствительность кожи, наблюдаются исхудание, жажда, запор, выпадение волос и др.

Лечение лекарственной зависимости к опиоидным анальгетикам — задача очень сложная. Необходимо длительное лечение в стационаре. Постепенно снижают дозу и частоту введения опиоидного анальгетика. Вводят опиоидные анальгетики длительного действия с более медленным прекращением эффекта (подробнее см. в учебниках и руководствах по наркологии и психиатрии). Однако радикальное излечение наблюдается в относительно небольшом проценте случаев. У большинства пациентов возникают рецидивы. В связи с этим очень важны профилактические мероприятия: строгий контроль за хранением, назначением и выдачей опиоидных анальгетиков.

8.2. НЕОПИОИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ С АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Интерес к неопиоидным анальгетикам в основном связан с поиском эффективных болеутоляющих средств, не вызывающих наркоманию. В настоящем разделе выделены две группы веществ. Первая — это неопиоидные препараты, которые в основном

¹ Лекарственная зависимость к морфину называется *морфинизмом*.

применяют в качестве болеутоляющих веществ (ненаркотические анальгетики центрального действия). Вторая группа представлена разнообразными лекарственными средствами, у которых наряду с основным эффектом (психотропным, гипотензивным, противоаллергическим и др.) имеется и достаточно выраженная анальгетическая активность.

I. Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики центрального действия (производные парааминофенола)

В этом разделе будет представлено производное парааминофенола — парацетамол — как неопиоидный анальгетик центрального действия.

Парацетамол (ацетаминофен, панadol, тайленол, эффералган)¹, являющийся активным метаболитом фенаcetина, широко используется в медицинской практике.

Применявшийся ранее фенацетин назначают крайне редко, так как он вызывает ряд нежелательных побочных эффектов и относительно токсичен. Так, при длительном применении и особенно при передозировке фенацетина могут образовываться небольшие концентрации метгемоглобина и сульфгемоглобина. Отмечено отрицательное влияние фенацетина на почки (развивается так называемый «фенацетиновый нефрит»). Токсическое действие фенацетина может проявляться гемолитической анемией, желтухой, кожными высыпаниями, гипотензией и другими эффектами.

Парацетамол является активным неопиоидным (ненаркотическим) анальгетиком. Для него характерны болеутоляющий и жаропонижающий эффекты. Высказывается предположение, что механизм действия связан с его ингибирующим влиянием на циклооксигеназу 3-го типа (ЦОГ-3) в ЦНС, где и происходит снижение синтеза простагландинов. При этом в периферических тканях синтез простагландинов практически не нарушается, чем объясняется отсутствие у препарата противовоспалительного действия.

Однако эта точка зрения, несмотря на свою привлекательность, не является общепризнанной. Данные, послужившие основанием для такой гипотезы, были получены в экспериментах на ЦОГ собак. Поэтому неизвестно, справедливы ли эти выводы для человека и имеют ли они клиническую значимость. Для более аргументированного заключения необходимы более широкие исследования и прямые доказательства существования у человека специального фермента ЦОГ-3, участвующего в биосинтезе простагландинов в ЦНС, и возможности ее избирательного ингибирования парацетамолом. В настоящее время вопрос о механизме действия парацетамола остается открытым.

По анальгетической и жаропонижающей эффективности парацетамол примерно соответствует кислоте ацетилсалициловой (аспирину). Быстро и полно всасывается из пищеварительного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови определяется через 30–60 мин. $t_{1/2} = 1–3$ ч. С белками плазмы крови связывается в небольшой степени. Метаболизируется в печени. Образующиеся конъюгаты (глюкурониды и сульфаты) и неизмененный парацетамол выделяются почками.

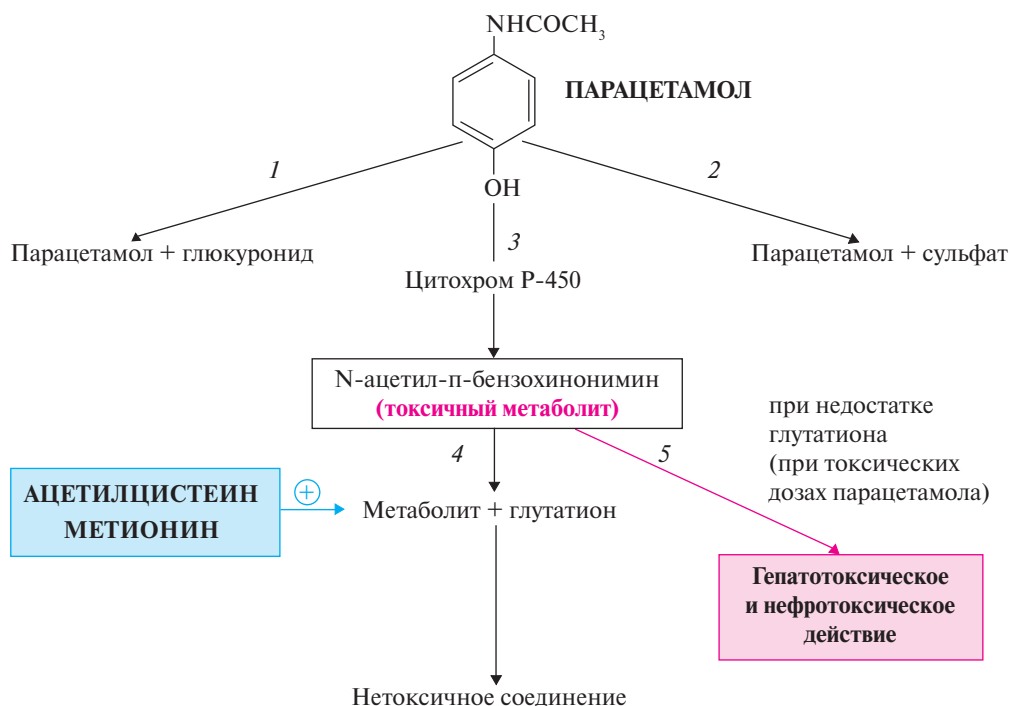
Применяют препарат при головной боли, миалгии, невралгии, артралгии, при болях в послеоперационном периоде, при болях, вызванных злокачественными опухолями, для снижения температуры при лихорадке. Он хорошо переносится. В терапевтических дозах редко вызывает побочные эффекты. Возможны кожные

¹ Парацетамол входит в состав многих комбинированных препаратов (колдрекс, солпадеин, панадeин, цитрамон-П и др.).

аллергические реакции. В отличие от кислоты ацетилсалициловой не оказывает повреждающего влияния на слизистую оболочку желудка и не влияет на агрегацию тромбоцитов (так как не ингибирует ЦОГ-1). Основным недостатком парацетамола — небольшая терапевтическая широта. Токсические дозы превышают максимальные терапевтические всего в 2–3 раза. При остром отравлении парацетамолом возможны серьезные поражения печени и почек. Связаны они с накоплением токсичного метаболита — N-ацетил-п-бензохинонимина (схема 8.1). При приеме терапевтических доз этот метаболит инактивируется за счет конъюгации с глутатионом. В токсических дозах полной инактивации метаболита не происходит. Оставшаяся часть активного метаболита взаимодействует с клетками и вызывает их гибель. Это приводит к некрозу печеночных клеток и почечных канальцев (через 24–48 ч после отравления). Лечение острых отравлений парацетамолом включает промывание желудка, применение активированного угля, а также введение ацетилцистеина (повышает образование глутатиона в печени) и метионина (стимулирует процесс конъюгации). Введение ацетилцистеина и метионина эффективно в первые 12 ч после отравления, пока не наступили необратимые изменения клеток.

Парацетамол широко применяется в педиатрической практике в качестве болеутоляющего и жаропонижающего средства. Его относительная безопасность для детей до 12 лет обусловлена недостаточностью у них системы цитохромов P-450, в связи с чем преобладает сульфатный путь биотрансформации парацетамола. При этом токсичные метаболиты не образуются.

Схема 8.1. Основные пути биотрансформации парацетамола и направленность действия его антидотов при остром отравлении препаратом



1, 2, 4 — пути конъюгации

⊕ — активирующее влияние

II. Препараты из различных фармакологических групп с анальгетическим компонентом действия

Представители разных групп неопиоидных веществ могут обладать достаточно выраженной анальгетической активностью. Одним из таких препаратов является α_2 -адреномиметик клофелин, применяемый в качестве антигипертензивного средства (см. главу 14 и раздел 14.4). В экспериментах на животных было показано, что по анальгетической активности он превосходит морфин. Анальгетический эффект клофелина связан с его влиянием на сегментарном и отчасти на супрасегментарном уровнях и проявляется в основном при участии α_2 -адренорецепторов. Препарат угнетает реакцию на боль со стороны гемодинамики. Дыхание не угнетает. Лекарственной зависимости не вызывает.

Клинические наблюдения подтвердили выраженную болеутоляющую эффективность клофелина (при инфаркте миокарда, в послеоперационном периоде, при болях, связанных с опухолями, и т.д.). Применение клофелина лимитируется его седативным и гипотензивным свойствами. Вводят обычно под оболочки спинного мозга.

Анальгетическая активность выражена также у трициклических антидепрессантов amitриптилина и имизина (см. главу 11 и раздел 11.2). Очевидно, механизм их анальгетического действия связан с угнетением нейронального захвата серотонина и норадреналина в нисходящих путях, контролирующих проведение ноцицептивных стимулов в задних рогах спинного мозга. Указанные антидепрессанты эффективны главным образом при хронических болях. Однако в сочетании с некоторыми антипсихотическими средствами (например, фторфеназином) они применяются также при сильных болях, связанных с постгерпетической невралгией, и при фантомных болях.

Болеутоляющее действие характерно для азота закиси, применяемой для ингаляционного наркоза. Эффект проявляется в субнаркологических концентрациях и может быть использован для купирования сильных болей в течение нескольких часов (см. главу 5 и раздел 5.1.2).

Выраженный анальгетический эффект вызывает и фенциклидиновое производное кетамин (см. главу 5 и раздел 5.2), применяемый для общего обезболивания (для так называемой диссоциативной анестезии). Является неконкурентным антагонистом глутаматных NMDA-рецепторов.

Отдельным противогистаминным средством, блокирующим гистаминовые H_1 -рецепторы, также присущи анальгетические свойства (например, димедролу). Не исключено, что гистаминергическая система принимает участие в центральной регуляции проведения и восприятия боли. Однако ряд противогистаминных средств имеет более широкий спектр действия и может оказывать влияние и на другие системы медиаторов/модуляторов боли.

Болеутоляющей активностью обладает и группа противосудорожных средств, блокирующих натриевые каналы, — карбамазепин, натрия вальпроат, дифенин, ламотриджин, габапентин и др. (см. главу 9). Применяют их при хронических болях. В частности, карбамазепин понижает болевые ощущения при невралгии тройничного нерва. Габапентин оказался эффективным при нейропатических болях (при диабетической нейропатии, постгерпетической и тригеминальной невралгии, мигрени).

Анальгетическое действие установлено и у некоторых агонистов ГАМК-рецепторов (баклофен¹, ТНIP²).

¹ Агонист ГАМК_B-рецепторов.

² Агонист ГАМК_A-рецепторов. По химической структуре представляет собой 4,5,6,7-тетрагидроизоксазол(5,4-с)-пиридин-3-ол.

Анальгетические свойства отмечены также у соматостатина и кальцитонина.

Естественно, что поиск высокоэффективных неопиоидных анальгетиков центрального действия с минимальными побочными эффектами и лишенных наркотической активности представляет особенно большой интерес для практической медицины.

8.3. АНАЛЬГЕТИКИ СО СМЕШАННЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ (ОПИОИДНЫЙ + НЕОПИОИДНЫЙ)

К этой группе веществ относится трамадол (трамал). Он взаимодействует с опиоидными рецепторами, а также влияет на моноаминергическую систему, участвующую в регуляции проведения болевых стимулов. Аффинитет к опиоидным рецепторам значительно меньше, чем у морфина. Неопиоидный компонент анальгезии, очевидно, связан с уменьшением нейронального захвата серотонина и норадреналина. Одним из проявлений этого эффекта служит усиление спинальных тормозных серотонинергических и адренергических влияний на межнейронную передачу ноцицептивных импульсов.

Трамадол в 5–10 раз менее активен, чем морфин, однако по анальгетической эффективности при применении в средних терапевтических дозах сопоставим с агонистами опиоидных рецепторов. Мало влияет на дыхание и функции пищеварительного тракта. Наркотический потенциал у него значительно меньше, чем у агонистов опиоидных рецепторов.

Хорошо всасывается из кишечника (см. табл. 8.5). Продолжительность действия сходна с таковой морфина. Метаболизируется в печени. Метаболит О-дезметилтрамадол в 2–4 раза активнее трамадола. Выводятся трамадол и его метаболиты почками.

Препарат применяется при средних и сильных по интенсивности хронических и острых болях. Вводят внутрь, ректально и внутривенно 4 раза в сутки.

Из побочных эффектов возможны головная боль, головокружение, заторможенность, снижение скорости двигательных реакций, усиление потоотделения, гипотензия, тахикардия, сухость во рту, запор, боли в области живота, кожные высыпания; при введении в больших дозах иногда возникают судороги.

Слабым антидотом трамадола является налоксон.

Препараты

Название	Средняя терапевтическая доза для взрослых; путь введения	Форма выпуска
1	2	3
Опиоидные (наркотические) анальгетики		
Морфина гидрохлорид — <i>Morphini hydrochloridum</i>	Под кожу, внутримышечно, внутрь 0,01 г	Ампулы и шприц-тюбики по 1 мл 1% раствора
Промедол — <i>Promedolum</i>	Внутрь 0,025 г; под кожу 0,01–0,02 г	Порошок; таблетки по 0,025 г; ампулы и шприц-тюбики по 1 мл 1% и 2% раствора
Фентанил — <i>Phentanylum</i>	Внутримышечно и внутривенно 0,00005–0,0001 г	Ампулы по 2 и 5 мл 0,005% раствора
Буторфанол — <i>Butorphanol</i>	Внутримышечно 0,001–0,004 г; внутривенно 0,0005–0,002 г	Ампулы по 1 мл, содержащие 0,002 г вещества