**Тема: Ненаркотические анальгетики.**

**Воспаление** - это универсальная реакция организма на воздействие разнообразных экзогенных и эндогенных повреждающих факторов, к которым относятся возбудители бактериальных, вирусных и паразитарных инфекций, а также аллергические, физические и химические агенты. Воспалительные реакции, возникающие при воздействии различных повреждающих факторов, могут быть чрезмерно выраженными, приводя к нарушению функций органов и тканей, поэтому рациональное подавление воспаления имеет большое практическое значение и включается в фармакотерапию многих заболеваний.

**Противовоспалительными средствами** называются препараты, препятствующие развитию патофизиологических механизмов воспаления и устраняющие его признаки, но не влияющие на причину воспалительной реакции. Они представлены нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) и стероидными противовоспалительными средствами.

Группа НПВС насчитывает большое число препаратов, которые классифицируются в зависимости от выраженности противовоспалительной активности и химической структуры.

**1 группа - НПВС с выраженной противовоспалительной активностью:**

1) салицилаты: ацетилсалициловая кмслота (аспирин), натрия салицилат;

2) производные индолуксусной кислоты: индометацин (метиндол);

3) производные фенилуксусной кислоты: диклофенак (ортофен, вольтарен);

4) оксикамы: пироксикам, мелоксикам (мовалис);

5) алканоны: набуметон;

6) пиразолидины: фенилбутазон;

7) производные пропионовой кислты: ибупрофен (бруфен), напроксен, кетопрофен (кетонал);

8) производные сульфонанипидов: нимесулид, целекоисиб.

**2 группа - НПВС со слабой противовоспалительной активностью:**

1) производные антраниловой кислоты: мефенамовая кислота;

2) пиразолоны: метамизол (анальгин), бутадион;

3) производные парааминофенола: парацетамол;

4) производные гетероарилуксусной кислоты: кеторолак (кзетанов).

**Фармакодинамика НПВС**

**Механизм действия** заключается в угнетении синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты в результате ингибировании фермента циклооксигеназы (**ЦСГ**). Изофермент **ЦСГ-1** постоянно присутствует в клетках и контролирует выработку простагандинов Е, регулирующих целостность слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и тромбоксана тромбоцитами. Изофермент **ЦСГ - 2** участвует в синтезе простагландинов при воспалении, ее уровень резко возрастает при воспалении. В связи с этим противовоспалительное действие НПВС обусловлено ингибированием **ЦСГ-2,** а нежелательные реакции - ингибированием ЦСГ-1. Поэтому наиболее **перспективны НПВС**, избирательно угнетающие фермент ЦСГ-2, и тем самым обеспечивающие противовоспалительное действие, при минимальном развитии побочных эффектов. К ним относятся мелоксикам, немесулид, целекюксиб.

**Фармакологические эффекты НПВС**

1. Противовоспалительный эффект. НПВС преимущественно влияет на фазу экссудации, уменьшая отек, гиперемию, боль. Наиболее выраженным противовоспалительным эффектом обладают индометацин, диклофенак, пироксикам.

2. Анальгезирующий эффект. Альгезирующий эффект связан с уменьшением синтеза простагландинов, что обусловливает уменьшение экссудации и ослабление механического давления на болевые рецепторы в тканях, одновременно уменьшается повышенная чувствительность болевых окончаний к медиаторам воспаления (гистамину, серотонину, брадикинину). В ЦНС уменьшается влияние простагландинов на центры болевой чувствительности. Наиболее выраженным аналыетическим эффектом обладает кеторолак, диклофенак, идаметацин, анальгин.

3. Жаропонижающий эффект. Он обусловлен уменьшением синтеза простагландинов в ЦНС и уменьшением их пирогенного действия на центр терморегуляции в гипоталамусе. НПВС действуют только при лихорадке. **Необходимо помнить,** что повышение температуры - это защитная реакция организма, котораяможет не требовать назначения жаропонижающих средств. Последние назначаются при гиперпиретической лихорадке, когда повышение температуры ведет к функциональному перенапряжению сердечно-сосудистой, ЦНС и других систем организма. Как правило, это температура в подмышечной впадине 38°С и выше.

4. Антиагрегантный эффект. Он обусловлен способностью НПВС угнетать ЦСГ в тромбоцитах, подавляя синтез тромбоксана А2, что приводит к снижению агрегации тромбоцитов. Наиболее длительной антиагрегантной активностью обладает аспирин, который применяот для профилактики тромбозов.

**Фармакокинетика**

 Чаще НПВС вводятся через рот, после еды, но для многих препаратов возможен и парентеральный путь введения (внутримышечно и внутривенно). **Так как большинство НПВС являются производными органических кислот, то они достаточно хорошо всасываются в кислой среде желудка.** При приеме внутрь биодоступность достигает 50-80%, максимальный эффект - через 1-2 часа. Связь с белками крови составляет 80-99%. Необходимо помнить, что НПВС, обладая высоким сродством к белкам, является классическими вытеснителями других лекарственных средств из связи с белком. НПВС на 90-97% подвергаются биотрансформации в печени, поэтому при ее патологии повышается вероятность накопления НПВС в организме в неизмененном виде и возникновения нежелательных эффектов. Экскреция большинства НПВС осуществляется на 90% почками. Терапевтическая концентрация у большинства НПВС сохраняется 6-8 часов. Существуют НПВС пролонгированного действия до 24 часов - сулиндак, мовалис.

**Показания к назначению**

1. Ревматологические заболевания: ревматоидный артрит (оказывают только симтоматический эффект, не влияя на течение заболевания), ревматизм, реактивные артриты.

2. Неревматические заболевания опорно-двигательного аппарата: остеоартроз, миозит, тендовагинит, бытовые и спортивные травмы (нередко при этих состояниях эффективно применение местных лекарственных форм НПВС в виде мазей, кремов, гелей).

3. Неврологические заболевания: невралгии, радикулиты.

4. Болевой синдром различной этиологии (в том числе при головной, зубной и послеоперационных болях).

5. Лихорадка (как правило, при температуре тела выше 38°С).

б. Для профилактики артериальных тромбозов (широко используется аспирин в качестве антиагреганта).

**Побочные эффекты**

Нежелательные реакции при применении НПВС возникают довольно часто:

1. Поражение ЖКТ- основное негативное свойство всех НПВС. Отмечаются тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, возникновение язв и эрозий желудоно-кишечного тракта, кровотечения и перфорации ЖКТ. Эти явления связаны с торможением синтеза простагландинов в слизистой оболочке желудка, выполняощих гастропротективную

функцию. Наибольшую ульцерогенную опасность представляют аспирин, индометацин, кеторолак; наименьшую -ибупрофен, парацетамол.

**Для профилактики этих проявлений необходимо:**

Принимать НПВС после еды и запивать достаточным количеством воды.

а. Одновременное назначение с НПВС препаратов, защищающих слизистую оболочку ЖКТ (антацидов, Н2 -блокаторов и др.).

б. Изменение тактики применения НПВС, т.е. переход на парентеральное введение (хотя это не решает проблему полностью, а только смягчает проявления гастродуоденопатии).

в. Применение селективных НП8С: мепокзсикам, нимесулид, целекоксиб, избирательно блокирующих ЦСГ-2.

2. Нефротоксичность. НПВС ухудшают почечный кровоток и оказывают прямое воздействие на паренхиму почек, чаще на фоне уже имеющейся патологии. Наиболее опасны в этом отношении анальгин, индометацин.

3. Гематотоксичность. Нарушение кроветворения проявляется снижением содержания в крови лейкоцитов (лейкопения, агранулоцитоз), тромбоцитов (тромбоцитопения), реже эритроцитов (анемия). В наибольшей степени эти нарушения выражены при применении анальгина. Поэтому контроль за состоянием крови - обязательное условие длительной терапии НПВС.

4. Коагулопатия .Нарушение свертываемости крови обусловлено торможением агрегации тромбоцитов, что может проявляться кровоточивостью, появлением крови в моче, желудочно-кишечными кровотечениями. Этот эффект используется для профилактики тромбообразования при ИБС (аспирин).

5. Гепатотоксичность. Проявляется изменением активности ферментов печени, в тяжелых случаях может развиться гепатит. У детей может развиться **синдром Рея** при приеме аспирина (поражение печени с тяжелой энцефалопатией и отеком мозга).

6. Нейротоксичность. Проявляется головокружением, оглушенностью, звоном и шумом в ушах. Эти проявления наиболее характерны для аспирина, индометацина.

7. Аллергические реакции. Кожная сыпь, отек Квинке, бронхоспазм и др. могут возникать при приеме любых НПВС,

но чаще при приеме аспирина и анальгина.

8. Ослабляот сокращение мускулатуры матки и продлевают течение родов.

9.Тератогенный эффект. Проявляется аномалиями сердечно-сосудистой системы у плода при приеме НПВС в ранние сроки беременности.

**Противопоказания к применению**

Противопоказанием к применению является язвенная болезнь желудка и ДПК в фазе обострения, беременность, тяжелые поражения печени и почек, лейкопения геморрагический диатез. С осторожностью следует назначать эти препараты лицам со склонностью к аллергическим реакциям и детям.

**Взаимодействие НПВС с лекарственными средствами других групп**

НПВС имеют высокую связь с белками плазмы, поэтому они могут вытеснять другие лекарственные средства из связи с белками и тем самым увеличивать их свободную фракцию в плазме, что может сопровождаться осложнениями. Например, вытеснение непрямых антикоагулянтов приводит к геморрагиям; синтетических антидиабетических средств - к гипогликемии, сердечных гликозидов - к аритмиям. НПВС могут приводить к кумуляции дигоксина и антибиотиков-аминогликозидое, за счет нарушения почечного клиренса последних, поэтому совместное их применение нежелательно.

**Критерии эффективности и безопасности применения НПВС**

Клинические: расспрос, осмотр, пальпация - контроль за динамикой болей, состоянием пораженных суставов; контроль за состоянием ЖКТ: диспепсические расстройства, боли в эпигастрии, характер стула; следить за появлением отеков; контроль за состоянием кожи и слизистых.

**Наркотические анальгетики**

Эти средства избирательно снижают, подавляют болевую чувствительность, не влияя существенно на другие виды чувствительности и не нарушая сознания (анальгезия - утрата болевой чувствительности; an - отрицание, algos - боль). Издавна врачи старались избавить больного от боли. Гиппократ 400 лет до н. э. писал: "... удаление боли есть труд божественный". **I-я - наркотические анальгетики или группа морфина.** Данная группа средств характеризуется следующими моментами (условиями):

1) обладают сильной анальгезизирующей активностью, позволяющей использвать их как выскокоэффективные болеутоляющие средства;

2) эти средства могут вызвать наркоманию, то есть пристрастие, лекарственную зависимость связанную с особм их влиянием на ЦНС, а также развитие болезненного состояния (абстиненции) у лиц с развившейся зависимостью;

3) при передозировке у больного развивается глубокий сон, переходящий последовательно в наркоз, кому и, наконец, заканчивающийся остановкой деятельности дыхательного центра. Поэтому они и получили свое название - наркотические анальгетики.

Разберем I-ю группу средств, а именно препараты группы морфина или наркотические анальгетики.

**Наркотические анальгетики** оказывают выраженное угнетающее влияние на центральную нервную систему. В отличии от средств, угнетающих ЦНС неизбирательно, оно проявляется анальгетическим, умеренно снотворным, противокашлевым действием, угнетающим центры дыхания. Кроме того, большинство наркотических анальгетиков вызывает лекарственную (психическую и физическую) зависимость.

Наиболее ярким представителем данной группы средств, из-за которого эта группа и получила свое название, является **МОРФИН.**

Morphini hydrochloridum (табл. по 0, 01; амп. 1% - 1 мл). Алколоид морфин выделяют из опия (греч. - opos - сок), который является застывшим, высохшим соком недозревших коробочек снотворного мака (Papaver somniferum). Родина мака - Малая Азия, Китай, Индия, Египет. Морфин свое название получил от имени древнегреческого бога сновидений Морфея, являющегося, согласно легенде, сыном бога сна Гипноса.

Морфина в опии содержится 10-11%, что составляет почти половину доли всех имеющихся в нем алкалоидов (20 алкалоидов). Применяются в медицине давно (5000 лет назад как: обезболивающее, противопоносное средство). Несмотря на осуществленный в 1952 году химиками синтез морфина, его до сих пор получают из опия, что дешевле и легче.

По химической структуре все фармакологически активные алкалоиды опия относятся либо к производным ФЕНАНТРЕНА, либо к производным ИЗОХИНОЛИНА. К алкалоидам фенантренового ряда относят: морфин, кодеин, тебаин и др. Именно алкалоиды фенантрена характеризуются выраженным угнетающим действием на ЦНС (анальгетическое, противокашлевое, снотворное и др. ).

Для производных изохинолина свойственно **прямое спазмолитическое действие на гладкие мышцы.** Типичным изохинолиновым производным является папаверин, который никаким действием на ЦНС не обладает, но влияет на гладкую мускулатуру, особенно в состоянии ее спазма. Папаверин выступает в данном случае как спазмолитик.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МОРФИНА**

1. Действие морфина на ЦНС

1) Морфин прежде всего оказывает анальгетическое действие или обезболивающее, при этом анальгезирующее действие оказывают дозы, существенно не изменяющие функции ЦНС.

**Анальгезия,** вызываемая морфином, не сопровождается смазанностью речи, нарушениями координации движений, не ослабляются осязание, виброчувствительность, слух. Болеутоляющий эффект является для морфина основным. В современной медицине это одно из самых сильных обезболивающих средств. Эффект разивается через несколько минут после иньекции. Чаще морфин вводят в/м, п/к, но можно и в/в. Действие длится 4-6 часов.

Как известно, боль складывается из 2-х компонентов:

а) восприятие боли, зависящее от порога болевой чувствительности человека;

б) психическая, эмоциональная реакция на боль.

В этой связи важно то, что морфин резко угнетает оба компонента боли. Он повышает, во-первых, порог болевой чувствительности, снижая, таким образом, восприятие боли. Анальгетическое действие морфина сопровождается чувством благополучия (эйфории).

Во-вторых, морфин изменяет эмоциональную реакцию на боль. В терапевтических дозах он может даже не полностью устранять ощущения боли, но больные воспринимают ее как нечто постороннее.

Как и каким образом осуществляет указанные эффекты морфин?

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ.**

В 1975 году Hughes и Kosterlitz в нервной системе у человека и животных были открыты специфические "опиатные" рецепторы нескольких типов, с которыми взаимодействуют наркотические анальгетики.

В настоящее время выделяют 5 типов этих опиатных рецепторов: мю, дельта, каппа, сигма, эпсилон.

Именно с указанными опиатными рецепторами взаимодействуют в норме различные эндогенные (вырабатываемые в самом организме) пептиды, обладающие высокой анальгетической активностью. Эндогенные пептиды обладают очень высоким сродством (аффинитетом) к указанным опиатным рецепторам. Последние, как стало известно, расположены и функционируют в различных отделах ЦНС и в периферических тканях. В связи с тем, что эндогенные пептиды обладают высоким сродством, их в литературе еще называют по отношению к опиатным рецепторам ЛИГАНДАМИ, то есть (от лат. - ligo - связываю) непосредственно связывающиеся с рецепторами.

Эндогенных лигандов несколько, они все являются олиго-пептидами, содержащими разное количество аминокислот и объединенными названием "ЭНДОРФИНЫ" (то есть эндогенные морфины). Пептиды, в состав которых входит пять аминокислот, называют энкефалинами (метионин-энкефалин, лизин-энкефалин). В настоящее время это целый класс из 10-15 веществ, имеющих в составе своей молекулы от 5 до 31 аминокислоты.

**Фармакологические эффекты морфина и его препаратов. Так, 2-ой эффект морфина, успокаивающее и снотворное действие.** Седативный эффект морфина выражен очень четко. Морфей - сын бога сна. Седативный эффект морфина заключается в развитии сонливости, некоторого затемнения сознания, нарушении способности логического мышления. От сна, вызванного морфином, больные легко пробуждаются. Сочетание морфина со снотворными или другими седативными средствами делает угнетение ЦНС более выраженным.

**3-ий эффект** - влияние морфина на настроение. Здесь влияние двоякое. У некоторых больных, а чаще у здоровых лиц после однократного введения морфина возникает чувство дисфории, беспокойства, отрицательных эмоций, нет удовольствия, снижение настроения. Как правило, это возникает у здоровых лиц, у которых нет показаний к применению морфина.

При повторном введении морфина, особенно при наличии показаний к использованию морфина, обычно развивается явление эйфории: возникает повышение настроения с чувством блаженства, легкости, положительных эмоций, приятности по всему телу. На фоне возникающей сонливости, сниженной физической активности, развивается затруднение концентрации внимания, возникает чувство безразличия к окружающему миру.

Мысли и суждения человека утрачивают логическую последовательность, воображение приобретает фантастичность, возникают яркие красочные картины, видения (мир грез, "кайф"). Утрачивается способность заниматься искусством, наукой, творчеством.

Возникновение перечисленных психотропных эффектов связано с тем, что морфин, как и другие анальгетики данной группы, прямо взаимодействуют с опиатными рецепторами, локализованными в коре большого мозга, гипоталамусе, гиппокампе, миндалевидном комплексе.

Желание испытать это состояние еще раз и является причиной возникновения психической зависимости человека от препарата. Таким образом, именно эйфория ответственна за развитие наркомании. Эйфория может наступить даже после одной иньекции.

**4-ый фармакологический эффект морфина связан с его воздействием на гипоталамус.** Морфин тормозит центр терморегуляции, что может приводить к резкому снижению температуры тела при отравлениях морфином. Кроме того, с влиянием морфина на гипоталамус связано также и то, что он, как и все наркотические анальгетики, стимулирует освобождение антидиуретического гормона, что приводит к задержке мочи. Кроме того, он стимулирует освобождение пролактина и соматотропина, однако задерживает освобождение лютеинизирующего гормона. Под влиянием морфина снижается аппетит.

**5-ый эффект** - морфин, как и все другие препараты данной группы, оказывает выраженное влияние на центры продолговатого мозга. Это действие неоднозначно, так как ряд центров он возбуждает, а ряд угнетает.

**Угнетение дыхательного центра наиболее легко возникает у детей. Угнетение дыхательного центра связано со снижением его чувствительности к углекислому газу.**

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

Наркотические анальгетики, как и морфин, могут способствовать стимуляции нейронов хеморецепторной триггерной (пусковой) зоны дна IY желудочка, вызывая тошноту и рвоту. Сам рвотный центр морфин в больших дозах угнетает, поэтому повторное введение морфина не вызывает рвоту. В этой связи применение рвотных средств при отравлении морфином бесполезно.

**6-ой эффект** - влияние морфина и его препаратов на сосуды. Терапевтические дозы оказывают незначительное воздействие на АД и сердце, токсические могут вызвать гипотензию. Но морфин вызывает расширение периферических кровеносных сосудов, особенно капилляров, частично за счет прямого действия и частично за счет высвобождения гистамина. Таким образом, он может вызывать покраснение кожи, повышение ее температуры, отек, зуд, потливость.

ВЛИЯНИЕ МОРФИНА НА ЖКТ И ДРУГИЕ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫЕ ОРГАНЫ

Влияние наркотических анальгетиков (морфина) на ЖКТ относят в основном за счет повышения ими активности нейронов центра n. vagus, и в меньшей степени за счет прямого влияния на нервные элементы стенки желудочно-кишечного тракта. В этой связи морфин вызывает сильный спазм гладкой мускулатуры кишечника, имоцекального и анального сфинктеров и одновременно снижает двигательную активность, уменьшая перистальтику (ЖКТ). Спазмогенное действие морфина наиболее выражено в области двенадцатиперстной кишки и толстого кишечника. Секреция слюны, соляной кислоты желудочного сока и секреторная активность слизистой оболочки кишечника уменьшаются. Замедляется прохождение каловых масс, возрастает всасывание воды из них, что ведет к запорам (морфинная обстипация - повышение тонуса всех 3-х групп мышц). Морфин и его аналоги повышают тонус желчного пузыря, способствуют развитию спазма сфинктера Одди. Поэтому, хотя аналгетический эффект облегчает состояние больного при желчных коликах, течение самого патологического процесса усугубляется.

**ВЛИЯНИЕ МОРФИНА НА ДРУГИЕ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ**

Морфин повышает тонус матки и мочевого пузыря, мочеточников, что сопровождается "мочевой поспешностью". В то же время, сокращается висцеральный сфинктер, что при недостаточной реакции на позывы из мочевого пузыря ведет к задержке мочи.

Морфин повышает тонус бронхов и бронхиол.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МОРФИНА**

1) Острые боли, угрожающие развитием болевого шока. Примеры: тяжелая травма (переломы трубчатых костей, ожог), облегчение послеоперационного периода. В этом случае морфин используется как обезболивающее, противошоковое средство. С этой же целью морфин используют при инфаркте миокарда, эмболии легочной артерии, остром перикардите, спонтанном пневмотораксе. Для облегчения внезапно появившейся боли морфин вводят в/в, что быстро уменьшает риск развития шока.

Кроме того, морфин как анальгетическое средство используют при коликах, например, кишечных, почечных, печеночных и т. д. Однако четко нужно помнить, что в данном случае морфин вводят вместе со спазмолитиком атропином, и только тогда, когда врач точно уверен в правильности диагноза.

2) Хронические боли у безнадежных умирающих больных с гуман ной целью (пример: хосписы - больницы для безнадежных онкологических больных; прием по часам). Вообще-то хронические боли являются противопоказанием к использованию морфина. Только у безнадежных, умирающих опухоленосителей, обреченных введение морфина является обязательным.

3) Как средство премедикации во время наркоза, до наркоза, то есть в анестезиологии.

4) Как противокашлевое средство при кашле, угрожающем жизни больного. По данному показанию морфин назначают например, при обширных операциях, травмах грудной клетки.

5) При острой левожелудочковой недостаточности, то есть при сердечной астме. В данном случае эффект обусловлен снижением возбудимости ЦНС и патологической одышки. Он вызывает расширение периферических сосудов, вследствие чего происходит перераспределение крови из системы легочных артерий в расширенные периферические сосуды. Это сопровождается уменьшением кровотока и снижением давления в легочной артерии и ЦВД. Таким образом снижается работа сердца.

6) При остром отеке легких.

**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОРФИНА**

Широта фармакологических эффектов морфина обусловливает и его многочисленные побочные реакции. Это, прежде всего, дисфория, запор, сухость во рту, затуманенность мышления, головокружение, тошнота и рвота, угнетение дыхания, головная боль, повышенная утомляемость, парестезии, брадикардия. Иногда встречаются непереносимость в виде тремора и бреда, а также аллергических реакций.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МОРФИНА**

1) ранний детский возраст (до 3-х лет) - опасность угнетения дыхания;

2) у беременных женщин (особенно в конце беременности, во время родов);

3) при самых различных видах дыхательной недостаточности (эмфизема легких, при бронхиальной астме, при кифосколиозе, ожирении);

4) при тяжелых травмах головы (повышение внутричерепного давления; в этом случае морфин еще более повышая внутричерепное давление, вызывает рвоту; рвота, в свою очередь, повышает внутричерепное давление и так формируется порочный круг).

В нашей стране создан на базе морфина очень мощный анальгетик с длительным действием, - МОРФИЛОНГ. Он представляет собой новое лекарственное средство, содержащее морфина гидрохлорид и узкофракционированный поливинилпирролидон. Морфилонг в результате приобретает большую продолжительность действия (22-24 часа его болеутоляющий эффект) и большую интенсивность эффекта. Менее выражены побочные эффекты. В этом его преимущество перед морфином (по продолжительности в 4-6 раз превышает продолжительность действия морфина). Используют в качестве болеутоляющего пролонгированного средства:

1) в послеоперационном периоде;

2) при резко выраженном болевом синдроме.

**ОМНОПОН** (Omnoponum в амп. по 1 мл - 1% и 2% раствор). Омнопон представляет собой новогаленовый препарат опия в виде смеси 5-ти алкалоидов опия. Он содержит 48-50% морфина и 32-35% других алкалоидов как фенантренового, так и изохинолинового ряда (папаверин). В этой связи омнопон обладает меньшим спазмогенным действием. В принципе фармакодинамика омнопона аналогична таковой морфина. ОДнако используют омнопон все равно вместе с атропином. Показания к применению практически те же.

Помимо морфина, омнопона в медицинской практике нашли применение многие синтетические и полусинтетические препараты. Эти препараты были созданы с 2-мя целями:

1) чтобы избавиться от плантаций мака;

2) чтобы не формировалось у больных пристрастие. Но эта цель не удалась, так как у всех наркотических анальгетиков общие механизмы действия (через опиатные рецепторы).

Значительный интерес представляет ПРОМЕДОЛ, являющийся синтетическим препаратом, производным пиперидина.

**Promedolum** (табл. - 0, 025; амп. по 1 мл - 1% и 2% раствор). По обезболивающей активности уступает морфину в 2-4 раза. Продолжительность действия 3-4 часа. Реже вызывает тошноту и рвоту, в меньшей степени угнетает дыхательный центр. В отличие от морфина промедол снижает тонус мочеточников и бронхов, расслабляет шейку матки и немного усиливает сокращения стенки матки. В связи с этим промедолу отдается предпочтение при коликах. Кроме того, он может применяться во время родов (по показаниям, так как в меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхание плода, а также расслабляет шейку матки).

В 1978 году появился синтетический анальгетик **- МОРАДОЛ,** являющийся по химической структуре дериватом фенантрена. Аналогичным синтетическим препаратом является **ТРАМАЛ.** МОРАДОЛ (буторфанол тартрат) при в/м и в/в введении обеспечивает высокую степень аналгезирующей эффективности, при этом аналгезия наступает быстрее, чем при введении морфина (через 30-60 минут, морфин - через 60 минут). Действие длится 3-4 часа. Вместе с тем, у него существенно меньше побочных эффектов и главное очень низкий риск развития физической зависимости даже при длительном использовании, так как морадол редко вызывает эйфорию (действует приемущественно на другие опиатные рецепторы-дельта). Кроме того, ограниченно угнетает дыхание, даже в больших дозах. Используют: по тем же показаниям, что и морфин, но в случае с длительной необходимостью применения. В терапевтических дозах не угнетает дыхательный центр, безопасно для матери и плода.

Другой синтетический представитель производных пиперидин-фенантрена **ФЕНТАНИЛ**. Фентанил обладает очень высокой анальгетической активностью, превосходит по активности морфин (в 100-400 раз). Отличительной особенностью фентанила является кратковременность вызываемого им обезболивания (20-30 минут). Эффект развивается через 1-3 минуты. Поэтому фентанил применяют для нейролептанальгезии совместно с нейролептиком дроперидолом (таломонал).

Такой вид анальгезии используют тогда, когда больной должен быть в сознании, например, при инфаркте миокарда. Сама форма обезболивания очень удобна, так как больной не реагирует на болевое раздражение (анальгезирующий эффект) и с полным безразличием относится ко всему происходящему (нейролептический эффект, складывающийся из суперседативного и сильного транквилизирующего).

Особняком стоит алкалоид опия **КОДЕИН** (Codeinum в табл. по 0, 015). Как анальгетик значительно слабее морфина. Имеет более слабое сродство к опиатным рецепторам. Противокашлевое действие кодеина слабее, чем у морфина, однако вполне достаточное для практики.

**Достоинства кодеина:**

1) в отличие от морфина хорошо всасывается при приеме внутрь;

2) кодеин меньше угнетает дыхание;

3) меньше вызывает сонливость;

4) обладает меньшей спазмогенной активностью;

5) к кодеину медленнее развивается зависимость.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ КОДЕИНА:**

1) при сухом, саднящем, непродуктивном кашле;

2) второй этап борьбы с хронической болью у онкобольного (ВОЗ), согласно трехступенчатой схемы. Кодеин (50-150 мг через 5 часов) плюс ненаркотический анальгетик, плюс вспомогательные средства (глюкокортикоиды, антидепрессанты, противосудорожные, психотропные и др. ).

**ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ МОРФИНОМ И МОРФИНОПОДОБНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Острое отравление морфином может произойти при передозировке препарата, а также при случайном приеме больших доз у больных с привыканием. Кроме того, морфин может быть использован с суицидальной целью. Для взрослых летальная доза составляет 250 мг.

При остром отравлении морфином **клиническая картина** характерна. Состояние больного очень тяжелое. Развивается вначале сон, переходящий в стадию наркоза, далее комы, ведущей к параличу дыхательного центра.

**Клиническая картина** складывается прежде всего из угнетения дыхания, его урежения. Кожа бледная, холодная, цианотичная. Отмечается понижение температуры тела и мочеотделения, в конце отравления - снижение АД. Развивается брадикардия, резкое сужение зрачка (точечный размер зрачка), в конце от гипоксии зрачок расширяется. Смерть наступает вследствие угнетения дыхания или шока, отека легких и вторичной инфекции.

**ЛЕЧЕНИЕ больных** с острым отравлением морфином строится на тех же принципах, что и лечение острой интоксикации барбитуратами. Меры помощи выделяют специфические и неспецифические.

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕРЫ ПОМОЩИ связаны с введением специфических антагонистов морфина. Наилучший антагонист - это НАЛОКСОН (наркан). У нас в стране налоксона практически нет, а потому чаще используют частичный антагонист - НАЛОРФИН.

Налоксон и налорфин устраняют влияние морфина и его препаратов на опиатные рецепторы и восстанавливают нормальную функцию ЦНС.

Налорфин, частичный антагонист морфина, в чистом виде (монопрепарат) действует как морфин (вызывает анальгетический эффект, но слабее, угнетает дыхание, дает брадикардию, суживает зрачки). Но на фоне веденного морфина налорфин проявляет себя как его антагонист. Налорфин обычно применяют в/в в дозе от 3 до 5 мг, при необходимости повторяя ин"екции через 30 минут. Эффект его буквально возникает на "кончике иглы" - в течение первой минуты введения. При передозировке этих средств у отравленного морфином может быстро развиться синдром отмены.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ МЕРЫ ПОМОЩИ связаны с удалением невсосавшегося яда. Причем промывание желудка нужно делать даже при парентеральном введении морфина, так как происходит частичное его выделение слизистой ЖКТ в просвет кишечника. Необходимо согревание больного, если возникают судороги, используют противосудорожные.

При глубоком угнетении дыхания производят искусственную вентиляцию легких.

ХРОНИЧЕСКОЕ ОТРАВЛЕНИЕ МОРФИНОМ, как правило, связано с развитием к нему зависимости. Развитие пристрастия, наркомании закономерно сопровождается повторным введением наркотических анальгетиков. Различают физическую и психическую зависимость.

Проявлением сформировавшейся ФИЗИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ от наркотических анальгетиков является возникновение синдрома отмены или абстиненции при прекращении повторного введения морфина. Абстинентный синдром слагается из ряда характерных признаков: **через 6-10-12** часов после последней инъекции морфина у морфиниста возникают ринорея, слезотечение, страшная зевота, озноб, появляется гусиная кожа, гипервентиляция, гипертермия, мидриаз, мышечные боли, рвота, диарея, тахикардия, слабость, потливость, расстройства сна, галлюцинации, тревожность, беспокойство, агрессивность. Эти симптомы продолжаются в течение 2-3 суток. Для предупреждения или ликвидации этих явлений наркоман готов пойти на все, даже на преступление. Постоянный прием препарата приводит человека к физической и психической деградации.

**Механизм развития абстиненции** связывают с тем, что наркотические анальгетики, активируя опиатные рецепторы по принципу обратной связи (как в эндокринологии), тормозят освобождение, а может быть и синтез эндогенных опиатных пептидов, постепенно заменяя их активность. В результате отмены анальгетиков возникает недостаточность и вводимого ранее анальгетика и эндогенного пептида. Развивается синдром абстиненции.

Ранее физической зависимости развивается психическая зависимость. Основой возникновения психической зависимости являются эйфория, седативный эффект и индифферентное отношение к беспокоящим человека воздействия внешней среды. Кроме того, повторное введение морфина вызывает очень приятные для морфиниста ощущения в брюшной полости, ощущения необычного тепла в эпигастральной области и нижней части живота, напоминающие таковые при интенсивном оргазме.

Помимо психической и физической зависимости имеется 3-ий признак наркомании - развитие толерантности, устойчивости, привыкания. В этой связи наркоман все время вынужден повышать дозу анальгетика.

Лечение зависимости к морфину принципиально не отличается от лечения зависимости к алкоголю или барбитуратам. Лечение наркоманов осуществляют в специальных учреждениях, но результаты пока не обнадеживают (единицы процентов). Часты развитие синдрома лишения (абстиненции), рецидивы пристрастия.

Нет ни одного специального средства. Используют общеукрепляющие, витамины. **Легче профилактировать наркоманию, чем лечить. Опасность развития наркомании и является главной причиной ограничения применения данных препаратов в медицине.** Из аптек их отпускают только по специальным рецептам, препараты хранятся по списку "А".