


Лекарственные средства, влияющие на ЦНС

Нейротропное свойство

способность изменять процесс межнейронной (синаптической) передачи возбуждения

	Угнетающего характера	Стимулирующего характера
Общего действия	Средства для наркоза Этиловый спирт Снотворные средства (наркотического типа)	Аналептики
Избирательного действия	Антидепрессанты Болеутоляющие Противоэпилептические Антипсихотические Анксиолитики Седативные средства	Антидепрессанты Психостимуляторы



Этапы синаптической передачи (в возбуждающих и тормозных синапсах)

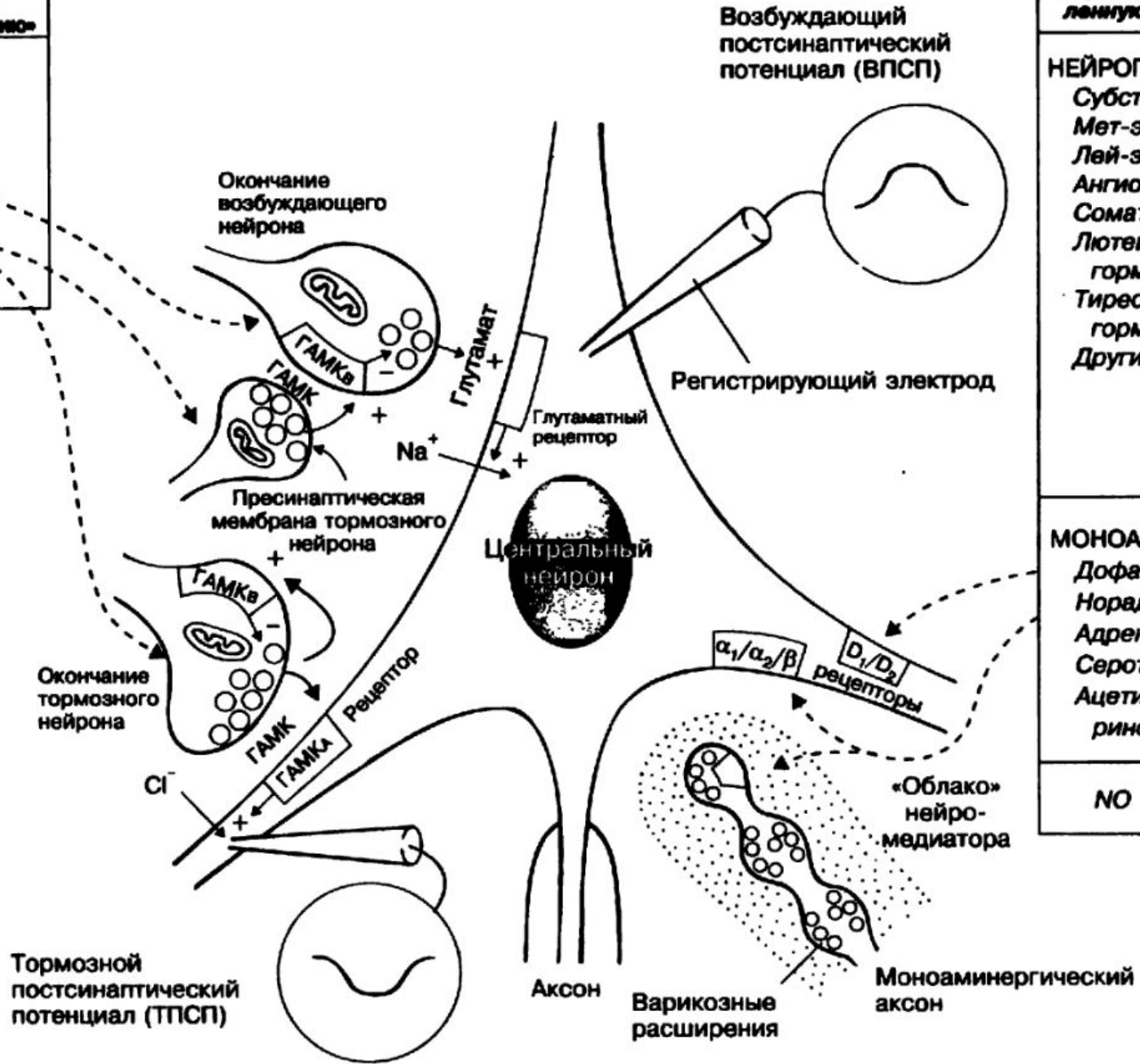
- 1) синтез медиатора;
- 2) депонирование медиатора;
- 3) процесс высвобождения медиатора из нервных окончаний;
- 4) взаимодействие медиатора с рецепторами постсинаптической и пресинаптической мембран;
- 5) нейрональный захват медиатора или его метаболитов;
- 6) экстранейрональный захват медиатора;
- 7) ферментативные превращения медиатора

Нейромедиаторы

- Передачу возбуждения в синапсах от одного нейрона к другому осуществляют медиаторы (**нейромедиаторы**), которые выделяются из пресинаптических окончаний под воздействием нервного импульса.
- Нейромедиаторы действуют на **специфические рецепторы**, расположенные на постсинаптической мембране и связанные с **ионными каналами, ферментами**. При этом изменяется функциональная активность нейронов.
- Нейромедиаторы могут действовать на рецепторы, расположенные на пресинаптической мембране, таким образом регулируется **выделение нейромедиатора** в синаптическую щель.
- К числу нейромедиаторов, участвующих в синаптической передаче в ЦНС, относятся **моноамины, ацетилхолин, аминокислоты, пептиды**.

<p>Нейромедиаторы, осуществляющие «быструю сигнализацию»</p> <p>Ацетилхолин (никотиновые эффекты)</p> <p>АМИНОКИСЛОТЫ глутаминовая аспарагиновая γ-аминомасляная глицин</p>

<p>Нейромедиаторы, осуществляющие «медленную сигнализацию»</p> <p>НЕЙРОПЕПТИДЫ Субстанция P Мет-энкефалин Лей-энкефалин Ангиотензин Соматостатин Лютеинизирующий гормон (ЛГ) Тиреотропный гормон (ТТГ) Другие</p>
<p>МОНОАМИНЫ Дофамин Норадреналин Адреналин Серотонин (5-НТ) Ацетилхолин (мускариновые эффекты)</p>
<p>NO</p>



МОНОАМИНЫ

Дофамин	<p>D, (подтипы D₁ и D₅) и D₂ (подтипы D₂, D₃ и D₄).</p> <p><i>функциональные различия, обусловленные тем, что дофаминовые рецепторы класса D₁ связаны с G_i-белками (активируют аденилатциклазу, в результате в клетках повышается уровень цАМФ), а рецепторы класса D₂ — с G_q-белками (ингибируют аденилатциклазу и снижают уровень цАМФ, а также активируют калиевые каналы).</i></p>	<p>черное вещество, неостриатум, лимбическая система, гипоталамус</p> <p>Центральная регуляция <u>двигательной активности</u>, поведенческие и психические функции, продукция ряда гипофизарных <u>гормонов</u> (секреция пролактина, гормона роста), функция <u>центра рвоты</u></p>
Норадреналин	<p>α- и β-адренорецепторы</p>	<p>голубое пятно (locus coeruleus) серого вещества моста, откуда аксоны нейронов проецируются в кору головного мозга, гиппокамп, гипоталамус, мозжечок, продолговатый и спинной мозг.</p> <p>Преимущественно <u>стимулирующие</u> влияния на функции ЦНС</p>
Серотонин (5-гидрокси-триптамин, 5-НТ)	<p>тормозные эффекты (5-НТ_{1A}, 5-НТ_{1B}), эффекты возбуждения (5-НТ_{1C}, 5-НТ₂, 5-НТ₃ и 5-НТ₄).</p> <p><i>Среди этих рецепторов только 5-НТ₃-рецепторы являются ионотропными (непосредственно связаны с ионными каналами), остальные подтипы серотониновых рецепторов взаимодействуют с ионными каналами и ферментами через G-белки.</i></p>	<p>Ядра шва, моста и ствола головного мозга.</p> <p>Регуляция <u>циклов сна и бодрствования</u>, психических функций, <u>настроения, памяти, аппетита</u>, возбудимости мотонейронов, регуляция проведения сенсорных стимулов (в том числе <u>болевых</u>), центральная <u>терморегуляция</u>, влияние на продукцию ряда гипоталамических факторов и гипофизарных <u>гормонов</u>.</p>

<p>Ацетилхолин</p>	<p>M-холинорецепторы N-холинорецепторы</p>	<p>N-холинорецепторы на тормозных клетках Реншоу в спинном мозге, M-холинорецепторы в синапсах разл. отд. головного мозга (в коре головного мозга, неостриатуме)</p> <p>Моторные и психические функции (обучение)</p>
<p>Тормозные аминокислоты: ГАМК, ГЛИЦИН</p>	<p>ГАМК_α, ГАМК_β, ГАМК_с, глициновые рецепторы</p> <p><i>ГАМК_α-рецептор связан с мембранным каналом для Cl⁻, который открывается при возбуждении рецептора под действием ГАМК. Ионы хлора поступают через канал внутрь клетки, что вызывает гиперполяризацию мембраны, т.е. тормозной эффект.</i></p> <p><i>ГАМК_β-рецепторы связаны с G-белками, стимулирующими аденилатциклазу, и посредством этого механизма регулируют биохимические процессы в клетке и воздействуют на ионные каналы. При стимуляции ГАМК_β-рецепторов в клетке повышается уровень цАМФ и уменьшается проникновение в клетку ионов Ca²⁺, что приводит к развитию тормозных эффектов.</i></p>	
<p>Возбуждающие аминокислоты: L-глутамат L-аспартат</p>	<p>Глутаматные рецепторы: «метаботропные», связанные с G-белками. «ионотропные», связ-е с ионными каналами (каинатные, AMPA и NMDA рецепторы)</p>	<p>во всех отделах головного и спинного мозга</p>



Средства для наркоза

Средства для ингаляционного наркоза

Летучие жидкости

Галотан (Фторотан), энфлуран (Этран), изофлуран (Форан), севофлуран, диэтиловый эфир.

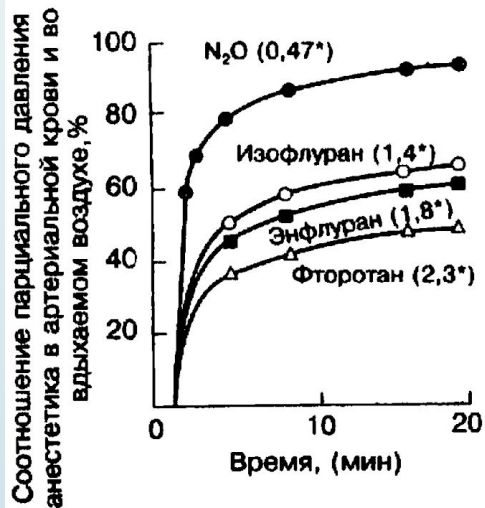
Газообразные вещества

Азота закись

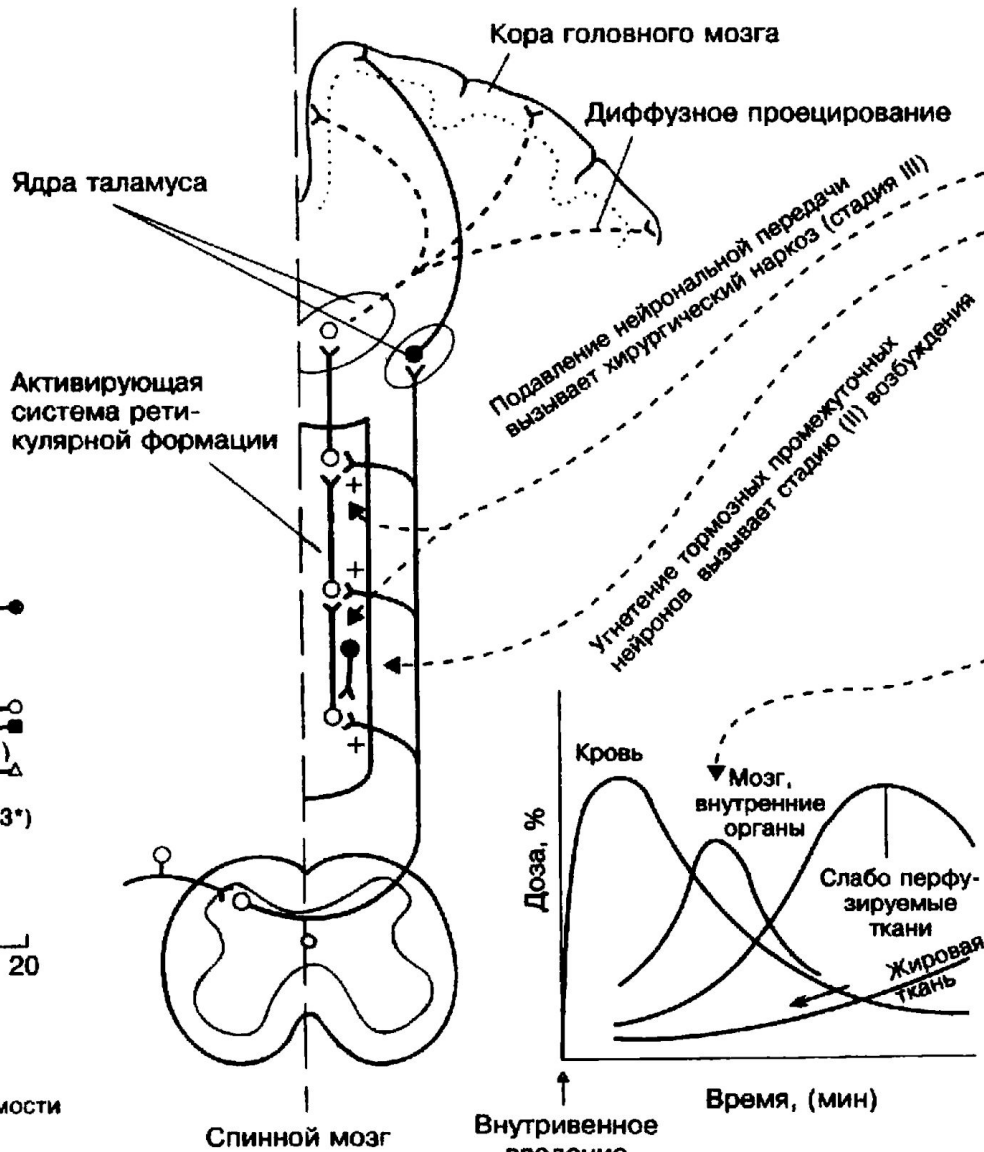
Средства для неингаляционного наркоза

Тиопентал-натрий, пропофол (Деприван), кетамин (Калипсол), пропанидид (Сомбревин), этомидат.

Премедикация
УСТРАНЕНИЕ ТРЕВОГИ <i>Бензодиазепины</i>
УМЕНЬШЕНИЕ СЕКРЕЦИИ И ВАГУСНЫХ РЕФЛЕКСОВ <i>M-холиноблокаторы</i>
УСТРАНЕНИЕ ПОСЛЕ- ОПЕРАЦИОННОЙ РВОТЫ <i>Антиэметики</i>
УСТРАНЕНИЕ БОЛИ <i>Наркотические анальгетики</i>



* () Коэффициент растворимости кровь/газ
Высокий коэффициент свидетельствует о лучшей растворимости в крови, более длительном входе в наркоз и медленном выходе из него



Средства для ингаляционного наркоза
<i>Закись азота</i>
<i>Фторотан</i>
<i>Изофлуран</i>
<i>Энфлуран</i>

Средства для неингаляционного наркоза
<i>Барбитураты</i> <i>Тиопентал-натрий</i> <i>Гексенал</i>
<i>Небарбитуровые</i> <i>Кетамин</i> <i>Пропофол</i>



Стадии наркоза

I - стадия анальгезии;

II - стадия возбуждения;

III - стадия хирургического наркоза;

1-й уровень (III1) - поверхностный наркоз,

2-й уровень (III2) - легкий наркоз,

3-й уровень (III3) - глубокий наркоз,

4-й уровень (III4) - сверхглубокий наркоз;

IV - агональная стадия.



Боль

- ☐ Ноцигенная
- ☐ Нейрогенная
- ☐ Психогенная

Причины боли

- ☐ Нарушение структуры, травма
- ☐ Сдавление нервов, спазм мышц
- ☐ Воспаление
- ☐ Другие

Анальгетики

Неопиоидные

Опиоидные

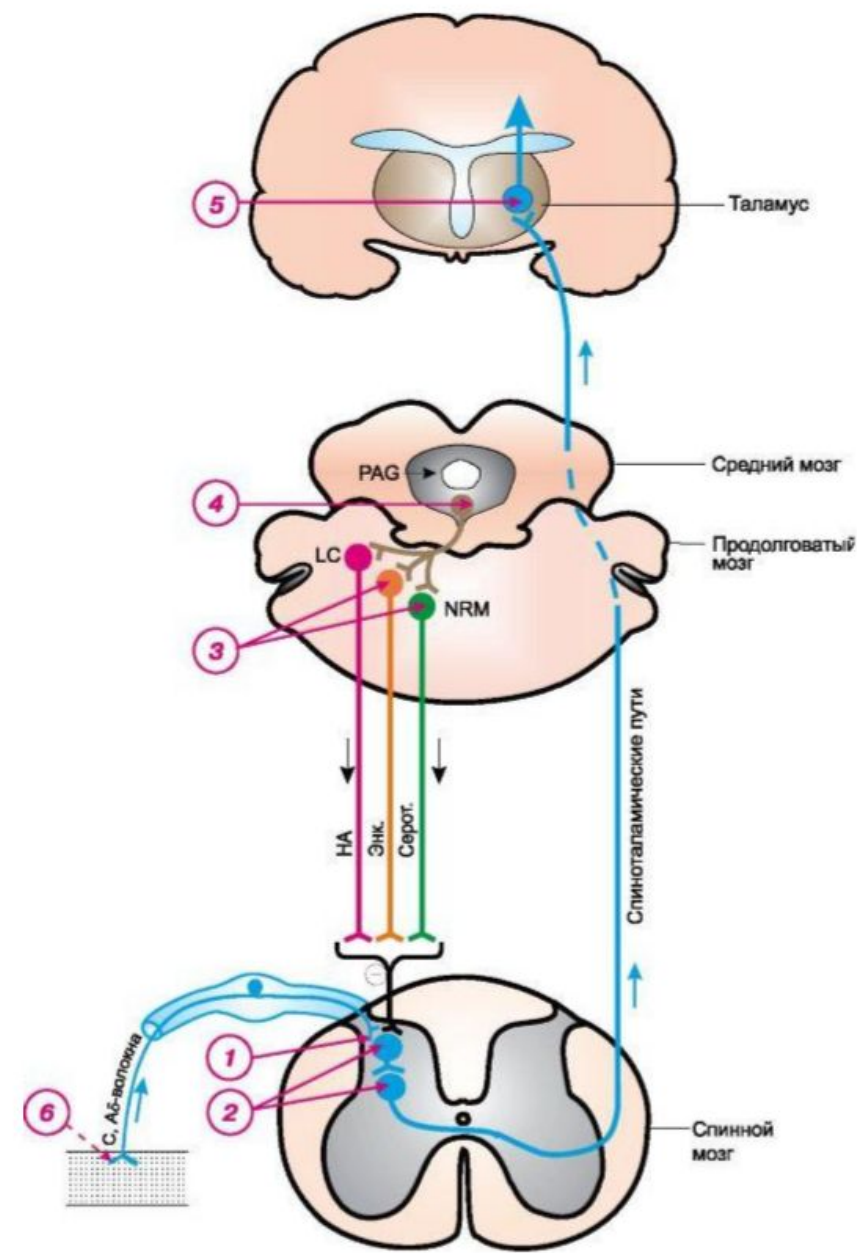
Ко-анальгетики

↓

Клонидин
Антигистаминные
Антиконвульсанты
Миорелаксанты
Местные
Антипсихотики
НПВС

Рецепторы

Тип опиоидных рецепторов ¹	Эндогенные лиганды	Локализация в ЦНС опиоидных рецепторов, принимающих участие в регуляции ноцицепции	Некоторые эффекты, связанные с активацией центральных и периферических опиоидных рецепторов
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, околоводопроводное 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
κ (каппа) (KOR, KOR, OR ₂)	Динорфины	Кора головного мозга, <i>n. accumbens</i> , перегородка, межножковое ядро	Анальгезия, седативный эффект, дисфория, миоз, небольшое снижение моторики желудочно-кишечного тракта, возможна физическая зависимость



1. Полные агонисты опиоидных рецепторов

а) Природные наркотические анальгетики (опиаты)

Морфин (Долтард, Морфилонг), омнопон (Пантопон), кодеин

б) Синтетические наркотические анальгетики

Тримеперидин (Промедол), фентанил, метадон

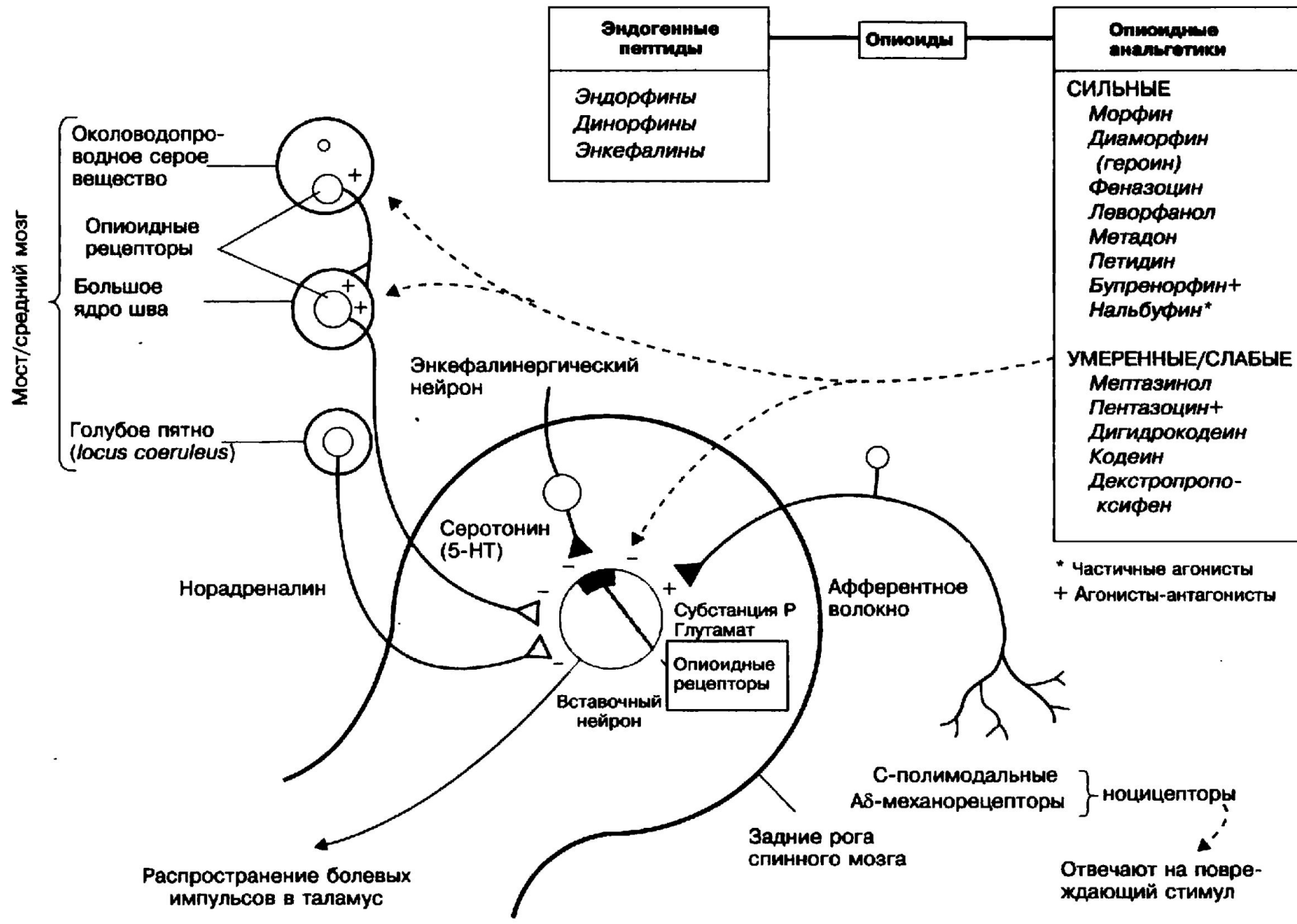
2. Частичные агонисты и агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов Пентазоцин (Фортрал), буторфанол (Бефорал, Стадол), налбуфин (Нубаин), бупренорфин

3. Антагонисты опиоидных рецепторов

Нафтизин

Влияние опиоидов на разные типы рецепторов

Опиоиды	Рецепторы		
	μ	δ	κ
<u>Эндогенные опиоиды – агонисты</u>			
В-Эндорфин	+++	+++	+++
Лейэнкефалин	+	+++	
Метэнкефалин	++	+++	
Динорфины (А, В)	+ / ++	+	+++
Эндоморфины (1,2)	+++	+	+
<u>Опиоидные препараты</u>			
Агонисты			
Морфин	+++	+	+
Промедол	++	+	+
Фентанил	+++	+	+
Агонисты-антагонисты			
Пентазоцин	-	+	++
Налбуфин	-	++	++
Бупренорфин	(+++)	+	--
Антагонисты			
Налоксон	---	-	--
Налтрексон	---	-	---



Стимуляция центральных рецепторов

- Эйфория
 - Анальгезия.
 - Седативный эффект
 - Противокашлевое действие.
 - Угнетение дыхания
 - Миоз
 - Брадикардия
 - Тошнота и рвота
- Влияние на продукцию гормонов. Повышение продукции пролактина, антидиуретического гормона (вазопрессина), гормона роста.

Стимуляция периферических рецепторов

- **Стимуляция выделения гистамина** приводит к расширению сосудов кожи и конъюнктивы глаз, крапивнице. У больных бронхиальной астмой морфин может вызвать бронхоспазм (повышение тонуса бронхов связано также с действием на опиоидные рецепторы бронхиальных мышц).
- Снижение **пропульсивной моторики желудка и кишечника**, повышение тонуса сфинктеров кишечника, **уменьшение секреции поджелудочной железы** и выделения желчи (вследствие повышения тонуса сфинктера Одди и желчных протоков) нарушают продвижение содержимого по кишечнику и приводят к развитию обстипации (запора). Вследствие повышения тонуса гладких мышц желчевыводящих путей могут возникнуть спастические боли (колики).
- **Повышение** под действием морфина **тонуса мочеточников** может вызвать приступ почечной колики, а **повышение тонуса сфинктеров уретры** может вызвать задержку мочеиспускания.

Фармакокинетика

Препарат	F (внутри)	Начало действия, мин	Скорость накопления максимальной концентрации в плазме крови, мин	Связывание с белками плазмы, %	Метаболизм препарата, %	Длительность анальгетического действия, ч
Морфин	12-36	10-15 (в/м)	15-20	33-37	≈ 90	4-6
Фентанил	12-36	1-2 (в/в) 7-15 (в/м)	20-40	82-86	≈ 92	1-1,5
Суфентанил	12-36	1-2 (в/в)	20-40	≈ 93	92-94	1-1,5
Налбуфин	8-24	15 (п/к) 2-3 (в/в)	30-80	≈ 50	-	3-6
Бутарфонд	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
Парацетомол	70-100	30-40 (внутри)	30-90	незначительное	> 95	3-4
Трамадол	68-75	30-60 (внутри)	120	≈ 20	60-70	3-5

Промедол

- По обезболивающей активности он уступает морфину в 2-4 раза.
- 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).

Фентанил

- 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, повышает тонус скелетных мышц, в том числе мышц грудной клетки
- Для снижения тонуса мышц обычно применяют антидеполяризующие курареподобные средства. Нередко возникает брадикардия (устраняется атропином).
- 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)

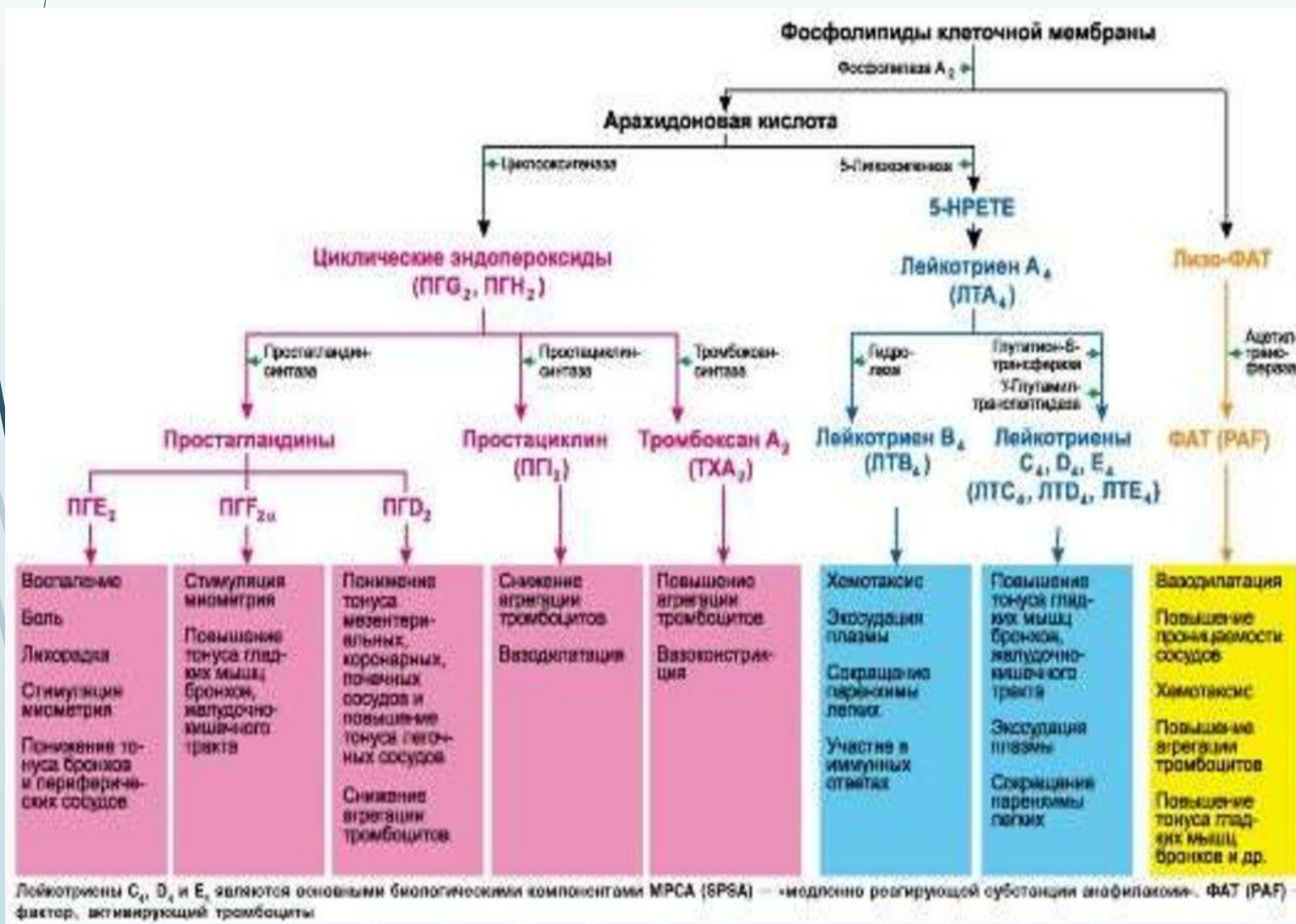
Трамадол

- 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. Наркогенный потенциал у него значительно меньше, чем у агонистов опиоидных рецепторов.
- Хорошо всасывается из кишечника. 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.

НПВС и ОПИОИДНЫЕ

Опиоидные	НПВС
<ul style="list-style-type: none">- Устраняют сильные боли- Гипотермический эффект- Нейропатические боли: данные противоречивы- Не оказывают эффекта на фантомные боли- Снотворный, эйфория, зависимость,- Угнетение кашлевого, дыхательного центра- Снижение суммационной способности коры- Стимуляция триггер-пускового механизма рвотного центра	<ul style="list-style-type: none">- При болях, связанных с воспалением- Жаропонижающий- Не влияют на психо-эмоциональную окраску боли- Боли висцеральных органов – эффект очень уступает опиоидам- Нет влияния на ЦНС

НПВС



Классификация НПВС

Производные салициловой (орто-оксибензойной) кислоты

Кислота ацетилсалициловая

Производные антраниловой (орто-аминобензойной) кислоты

Кислота мефенамовая, Кислота флуфенамовая

Производные индолуксусной кислоты

Индометацин

Производные фенилуксусной кислоты

Диклофенак-натрий

Производные фенилпропионовой кислоты

Ибупрофен

Производные нафтилпропионовой кислоты

Напроксен

Оксикамы

Пироксикам Лорноксикам

Избирательные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)

Целекоксиб

СЕЛЕКТИВНОСТЬ

Классификация НПВС в зависимости от селективности к изоформам ЦОГ

Группы	Основные представители
Селективные ингибиторы ЦОГ-1	АСК в низких дозах
Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (стандартные или традиционные НПВС)	АСК в высоких дозах (ЦОГ-1 = ЦОГ-2) Диклофенак (ЦОГ-2 > ЦОГ-1) Ибупрофен (ЦОГ-1 = ЦОГ-2) Кетопрофен (ЦОГ-1 ≥ ЦОГ-2) Флурбипрофен (ЦОГ-1 = ЦОГ-2) Индометацин (ЦОГ-2 > ЦОГ-1) Пироксикам (ЦОГ-2 > ЦОГ-1) Напроксен (ЦОГ-1 = ЦОГ-2)
Препараты, преимущественно ингибирующие ЦОГ-2	Мелоксикам Набуметон Нимесулид Этодолак
Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы)	Целекоксиб Эторикоксиб Вальдекоксиб Лумиракоксиб Парекоксиб

Химическая группа	Препараты
<i>1. Препараты с анальгезирующим и слабым противовоспалительным эффектом</i>	
Производные анилина (анилида, парааминофенола)	Парацетамол, пропарацетамол, фенацетин*
Производные пиразолона	Метамизол натрия, аминофеназон, пропифеназон
Производные гетероарилуксусной кислоты	Кеторолак
<i>2. Препараты с анальгезирующим и умеренным противовоспалительным эффектом</i>	
Производные пропионовой кислоты	Ибупрофен, фенбуфен, фенпрофен, кетопрофен, напроксен, тиапрофеновая кислота
Производные антралиловой кислоты (фенаматы)	Мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, нифлумовая кислота, морнифлумат
<i>3. Препараты с анальгезирующим и выраженным противовоспалительным эффектом</i>	
Производные салициловой кислоты	Ацетилированные: АСК, лизинмоноацетилсалицилат Неацетилированные: салсалат, салицилат натрия, холинсалицилат, салициламид, дифлунизал
Производные пиразолона, пиразолидины	Азапропазон, фенилбутазон, оксифенбутазон
Производные уксусной кислоты	Диклофенак, этодолак, фенклофенак

Химическая группа	Препараты
Производные индола	Индометацин, сулиндак
Производные оксикама	Пироксикам, теноксикам, лорноксикам, Мелоксикам
Алканоны	Набуметон
Сульфонанилиды	Нимесулид, целекоксиб, эторикоксиб (трициклический метилсульфон)

* Входит в состав комбинированных препаратов.

Анальгетический эффект

- Механизм анальгетического действия связан с угнетающим влиянием этой группы веществ на синтез простагландинов. Как известно, простагландины вызывают гиперальгезию - повышают чувствительность ноцицепторов к химическим и механическим стимулам. Поэтому угнетение синтеза простагландинов (ПГЕ2, ПГФ2α, ПГI2) предупреждает развитие гиперальгезии. Порог чувствительности к болевым стимулам при этом повышается

Кукес, 2009	Drugs of choice from the medical letter, 1995
Лорноксикам > кеторолак > диклофенак > индометацин > ибупрофен > АСК > кетопрофен	Кеторолак 30 мг > кетопрофен 25 мг = ибупрофен 400 мг > АСК 650 мг = парацетомол 650 мг = фенпрофен 200 мг = напроксен 250 мг = этодолак 200 мг

Жаропонижающий эффект

- Нестероидные противовоспалительные средства характеризуются жаропонижающим эффектом. Последний также связан с нарушением синтеза простагландинов, что проявляется уменьшением их пирогенного действия на центр терморегуляции, расположенный в гипоталамусе. Особенно активным пирогеном является простагландин E1.
- Снижение температуры тела происходит вследствие увеличения теплоотдачи (расширяются сосуды кожи, возрастает потоотделение). Жаропонижающий эффект достаточно отчетлив только при условии применения указанных средств на фоне лихорадки. При нормотермии они практически не изменяют температуру тела.

Сравнительная безопасность НПВС и анальгетиков-антипиретиков

Вид токсичности	Наиболее безопасные препараты	Препараты, ассоциирующиеся с наиболее высоким риском
Желудочно-кишечная	При применении менее 6 мес. — селективные ингибиторы ЦОГ-2 Парацетамол в дозе ≤ 2 г/сут Ибупрофен в низких дозах (≤ 1200 мг/сут)	Кеторолак Пироксикам Азапропазон Индометацин АСК в дозах > 325 мг/сут
Гепатотоксичность	Ибупрофен, особенно в низких дозах (≤ 1200 мг/сут)	Парацетамол в токсических дозах Нимесулид Диклофенак Сулиндак АСК при применении у детей и подростков с вирусными инфекциями (синдром Рейе)
Нефротоксичность	АСК, особенно в низкой (≤ 40 мг/сут) дозе Ибупрофен в низких дозах (≤ 1200 мг/сут) Сулиндак	Индометацин Фенилбутазон Фенацетин Парацетамол в токсических дозах
Кардиотоксичность	Напроксен Ибупрофен в низких дозах (≤ 1200 мг/сут) Парацетамол в дозе ≤ 2 г/сут	Селективные ингибиторы ЦОГ-2 (особенно рофекоксиб) Диклофенак
Нейротоксичность		Индометацин
Хондротоксичность		Индометацин
Гематотоксичность		Фенилбутазон Индометацин Метамизол натрия

Задание

	1 вариант	2 вариант	3 вариант
Опишите в виде алгоритма/таблицы	Механизмы анальгезирующего эффекта НПВС	Механизмы жаропонижающего эффекта НПВС	Симптомы острого отравления морфином, меры помощи
Фармакологическая характеристика (механизм действия, эффекты, показания, противопоказания, нежелательные реакции).	морфин	промедол	трамадол
Фармакологическая характеристика (механизм действия, эффекты, показания, противопоказания, нежелательные реакции).	аспирин	ибупрофен	немесулид