

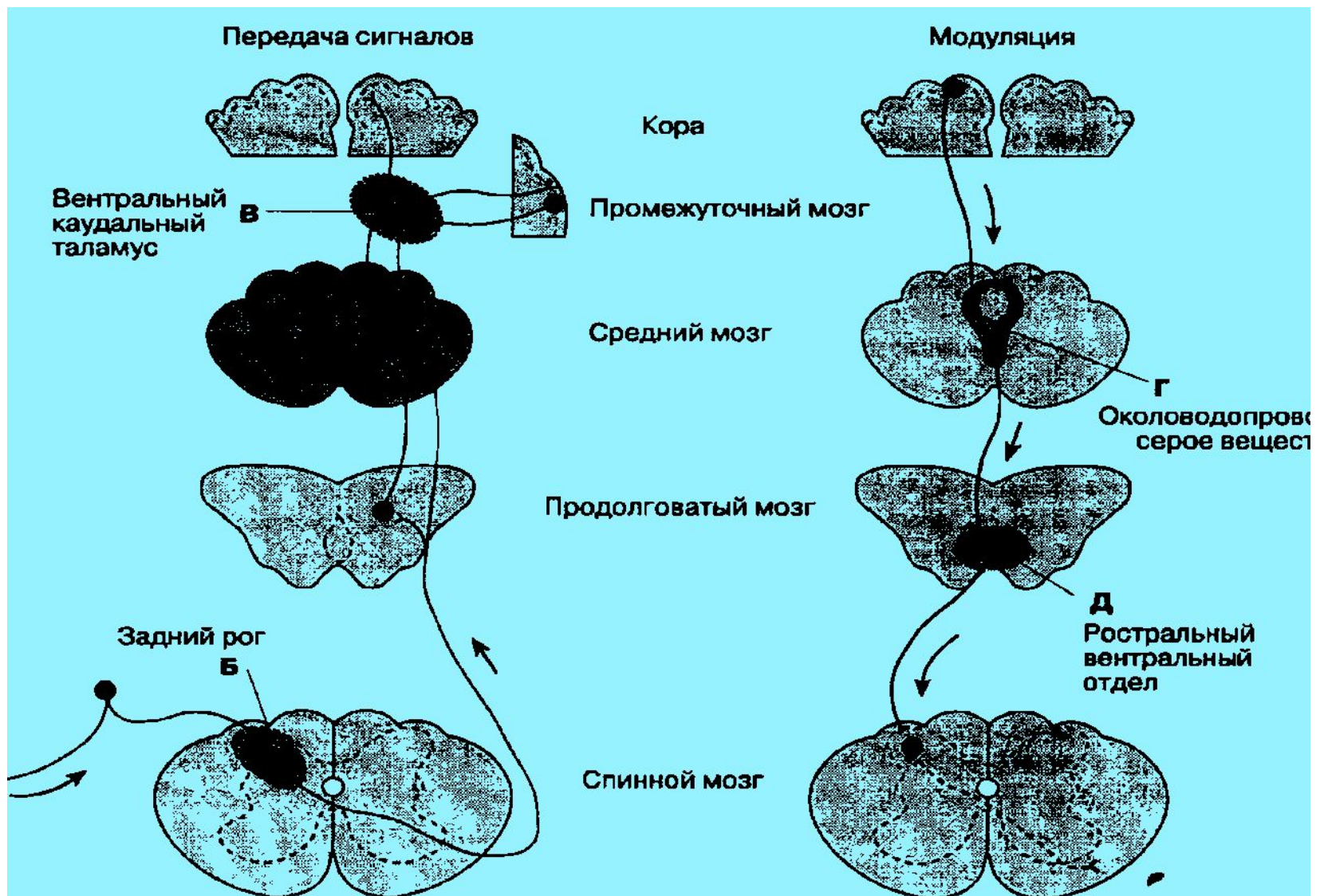
Анальгетические средства

Наркотические анальгетики

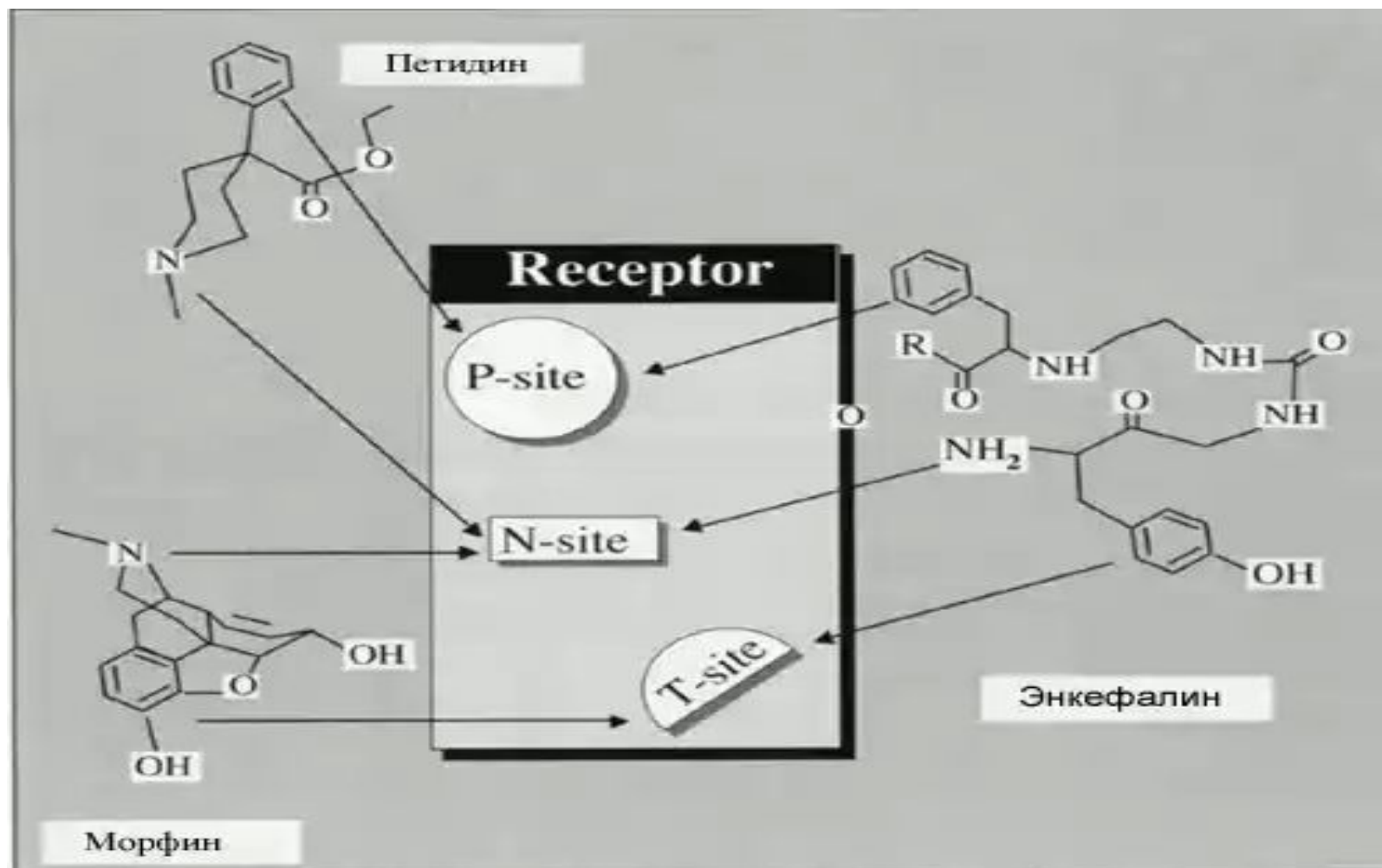
Морфин
Оmnopон
Тримеперидин (промедол)
Пиритрамид (дипидолор)
Тилидин (валоран)
Фентанил
Буторфанол (морадол)
Пентазоцин
Трамадол
Бупренорфин

Ненаркотические анальгетики

Парацетамол
Метамизол (анальгин)
Кеторолак
Ибупрофен
Диклофенак
Мелоксикам
Баралгин
Клонидин (клофелин)
Баклофен
Карбамазепин

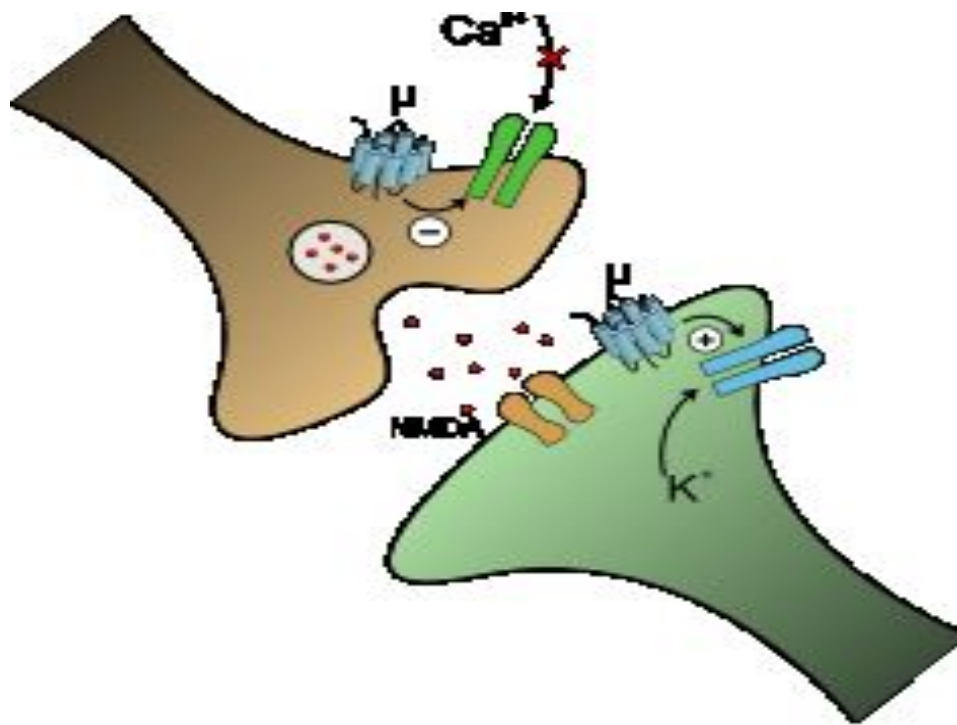


Специфические опиоидные рецепторы представлены в вентромедиальном продолговатом мозге, периаквадуктальной области головного мозга и в желатинозной субстанции спинного мозга



Взаимодействие опиоидных рецепторов с энкефалином, морфином и петидином

Опиоидный рецептор содержит Т-, N - и Р- участки. Энкефалины связываются с Т-, Р- и N -участками, тогда как морфин взаимодействует только с Т- и N - участками, а меперидин только с Р- и N -участками.

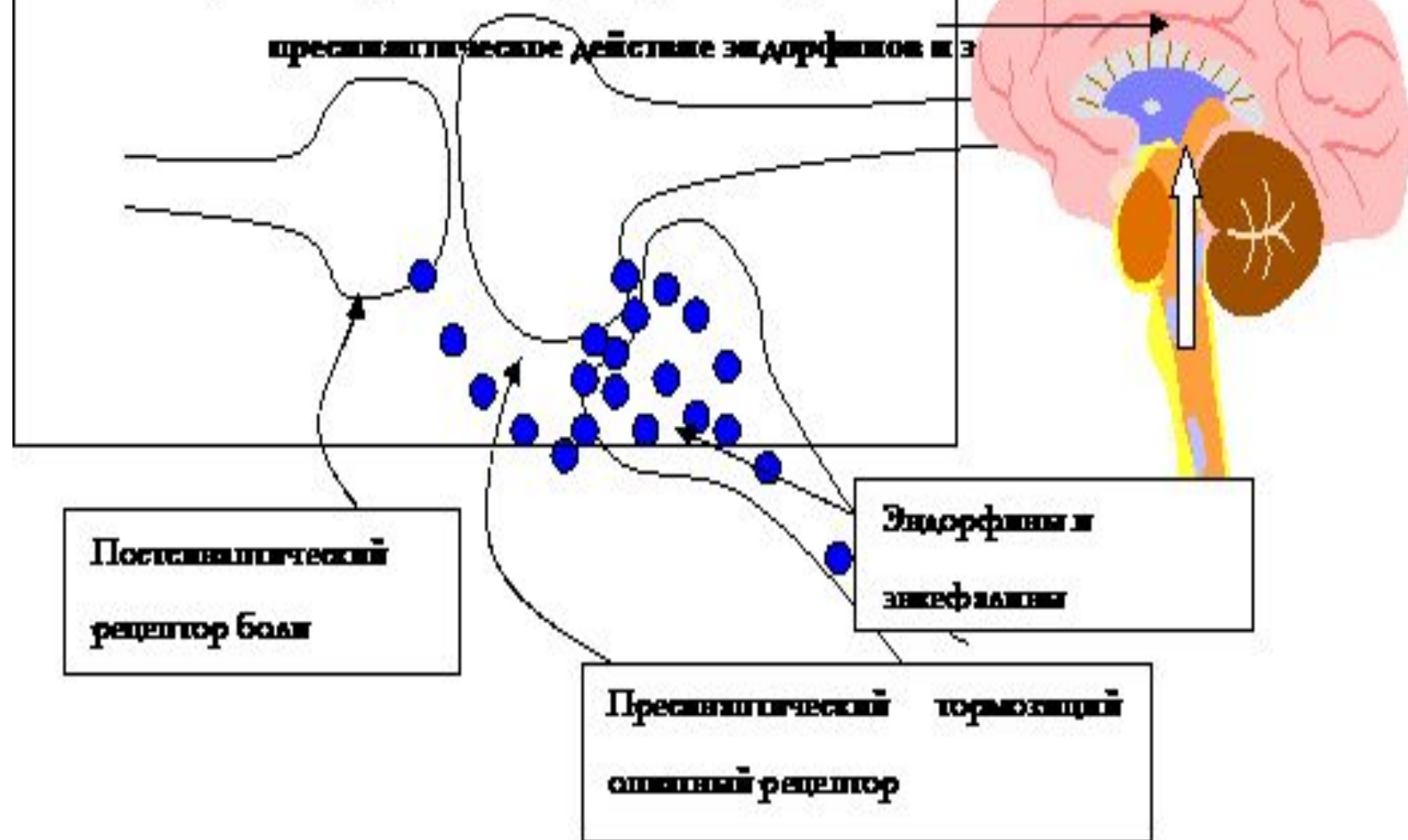


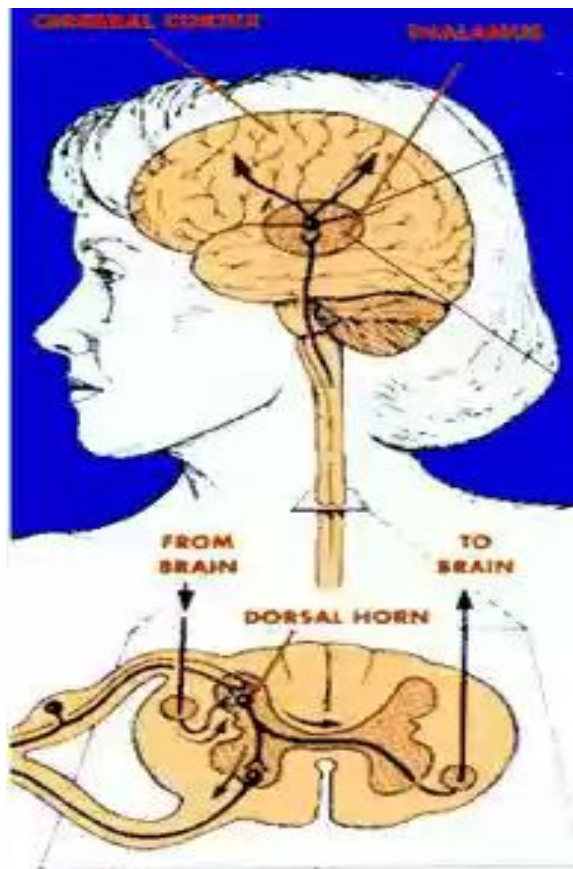
Механизм ингибирования передачи болевых импульсов в NMDA-синапсе посредством μ -опиоидных рецепторов

При активации опиоидного рецептора ингибируется аденилатциклаза, которая играет важную роль при синтезе вторичного посредника цАМФ (сАМР), а также осуществляется регулирование ионных каналов. Закрытие потенциал-зависимых кальциевых каналов в пресинаптическом нейроне приводит к уменьшению выброса возбуждающих нейромедиаторов (таких как глутаминовая кислота), а активация калиевых каналов в постсинаптическом нейроне приводит к гиперполяризации мембраны, что уменьшает чувствительность нейрона к возбуждающим нейромедиаторам

Рисунок 1. Тормозное модуляторное и тормозное нейронное

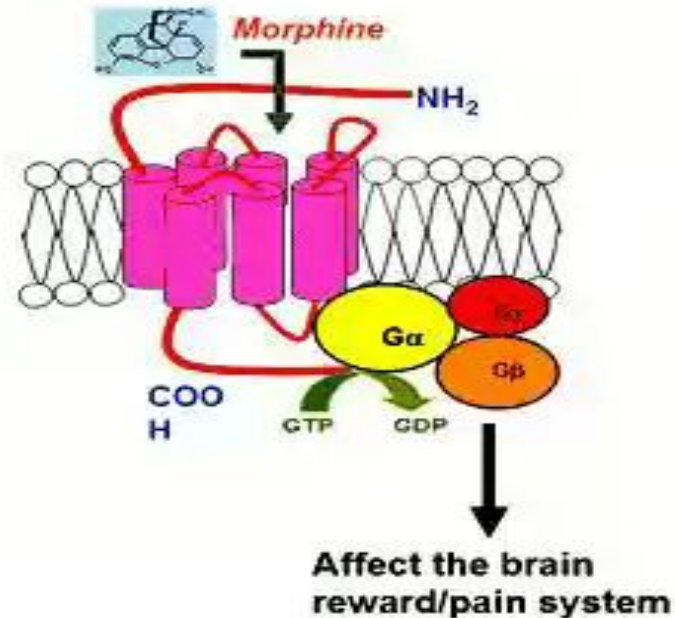
пресинаптическое действие эндорфинов и энкефалинов





Mu Opioid Receptor:

located on the membrane of neuronal cells



В синапсах морфин стимулирует пресинаптические опиоидные рецепторы, в связи с чем блокируются Ca^{2+} -каналы и уменьшается выделение медиаторов, передающих болевые импульсы (субстанция Р, глутамат).

Стимулируя постсинаптические опиоидные рецепторы, морфин активирует K^{+} -каналы, вызывает гиперполяризацию постсинаптической мембраны и таким образом препятствует действию медиаторов.

Морфин нарушает передачу болевых импульсов не только в спинном мозге, но и в высших отделах ЦНС, в частности, в неспецифических ядрах таламуса.

Морфин стимулирует опиоидные рецепторы в нейронах серого околосводопроводного вещества, в большом ядре шва, в парагиган-токлеточном ядре. При этом снижается активность тормозных ГАМК-ергических нейронов и вследствие этого усиливаются нисходящие тормозные влияния на

Эффекты стимуляции подтипов опиоидных рецепторов

Мю1	Мю2	Дельта	Каппа	Сигма
Анальгезия: соматическая висцеральная Миоз	Апноэ Брадикардия Зависимость Эйфория	Модулирует Мю-рецепторы	Анальгезия: висцеральная Седация	Тревога Мидриаз Тахикардия Тахипноэ

Рецептор	Расположение	Функция
мю (μ) MOR	•головной мозг •кора (слои III и IV) •таламус •стриосомы •околоводопроводное серое вещество •спинной мозг •студенистое вещество •периферические чувствительные нейроны •желудочно-кишечный тракт	<u>μ1:</u> •анальгезия; физическая зависимость <u>μ2:</u> •эйфория; физическая зависимость •угнетение дыхания •миоз •ослабление перистальтики ЖКТ <u>μ3:</u> •неизвестна
дельта (δ) DOR	•головной мозг (ядро моста, миндалевидное тело, зрительный бугор, глубокие слои коры) •периферические чувствительные нейроны	•анальгезия •антидепрессантные эффекты •физическая зависимость
каппа (κ) KOR	•головной мозг •гипоталамус •околоводопроводное серое вещество •ограда •спинной мозг •студенистое вещество •периферические чувствительные нейроны	•анальгезия •седация •миоз •угнетение выработки АДГ •дисфория
Ноцицептиновый рецептор	•головной мозг •кора •миндалевидное тело •гиппокамп •перегородочные ядра •поводок	•тревожность •депрессия •аппетит •развитие толерантности к μ-опиоидам

Классификация опиоидных (наркотических) анальгетиков

1. Полные агонисты опиоидных рецепторов

Морфин, Кодеин, Тримеперидин, Фентанил, Метадон

2. Частичные агонисты опиоидных рецепторов (частичный агонист μ -рецепторов, антагонист δ - и κ -рецепторов)

Бупренорфин

3. Агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов (агонист κ - и антагонист μ -опиатных рецепторов)

Буторфанол, Налбуфин, Пентазоцин

4. Слабые агонисты опиоидных рецепторов со смешанным механизмом действия

Трамадол

Вещество	Сродство к рецепторам		
	μ	δ	κ
Морфин	++	+	+
Героин*, Метадон, Фентанил	++		
Сальвинорин А			+
Кодеин, Оксикодон, Гидрокодон	±		
Бупторфанол	±		++
Пентазоцин	±		+
Бупренорфин	±	--	--
Налоксон и Налтрексон	--	-	-
Обозначения: ++: сильный агонист, +: агонист, ±: частичный агонист, -: антагонист, --: сильный антагонист			

Степень толерантности к некоторым эффектам опиоидов

Высокая	Умеренная степень толерантности	Минимальная или толерантность отсутствует
Аналгезия Эйфория, Дисфория Заторможенность Угнетение дыхания Уменьшение диуреза Тошнота и рвота Подавление кашлевого рефлекса	Брадикардия	Миоз Запор Судороги Антагонистические эффекты

Побочные эффекты наркотических анальгетиков

Толерантность и зависимость

**Беспокойство, дрожание, гиперактивность
(при дисфории)**

Угнетение дыхания

Тошнота и рвота

Повышение внутричерепного давления

**Постуральная гипотензия, усиленная
при гиповолемии**

Запор

Задержка мочи

**Зуд в области крыльев носа, крапивница
(чаще при парентеральном введении)**

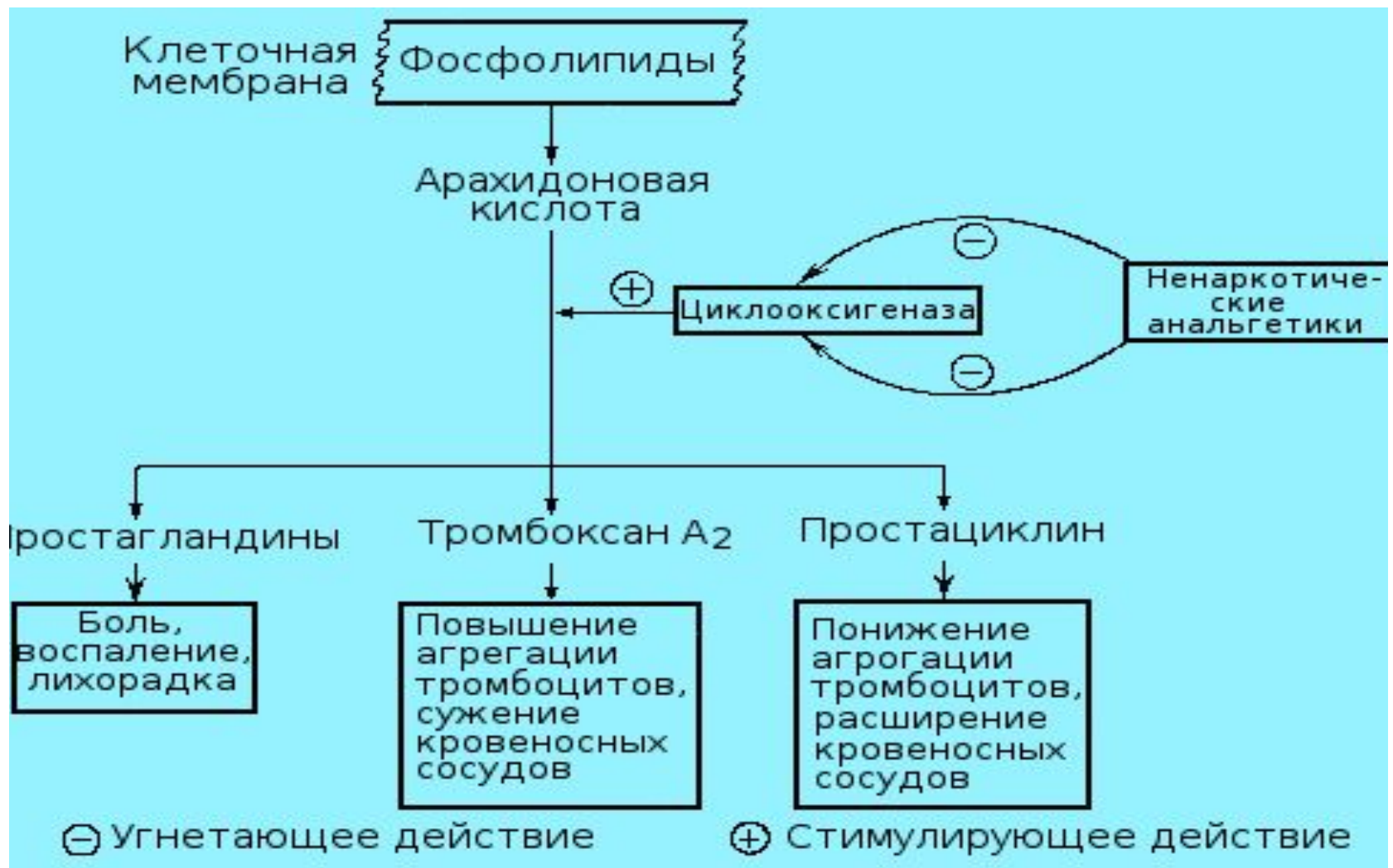


Схема образования простагландинов, тромбоксана A₂ и простациклина и основная направленность действия ненаркотических анальгетиков