

АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

АНАЛЬГЕТИКИ – СРЕДСТВА,
УМЕНЬШАЮЩИЕ ИЛИ УСТРАНЯЮЩИЕ
ЧУВСТВО БОЛИ.

**ОНИ НЕ ВЫКЛЮЧАЮТ СОЗНАНИЕ И НЕ
УГНЕТАЮТ ДРУГИЕ ВИДЫ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ**

В восприятии боли принимают участие таламус, гипоталамус, ретикулярная формация, лимбическая система, затылочный и лобный участки коры

Система, которая проводит и воспринимает болевые ощущения, - **НОЦИЦЕПТИВНАЯ**

Система, которая противодействует болевым ощущениям, **АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ**

Висцеральная боль

- от внутренних органов

Соматическая боль

- кости, мышцы, суставы, зубы, связки, нервы

МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ БОЛЕВОГО ОЩУЩЕНИЯ



ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ БОЛЕВОГО ИМПУЛЬСА В ЦНС АКТИВИРУЕТСЯ АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА, КОТОРАЯ ПРЕДСТАВЛЕНА ОПИОИДНЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ В МЕМБРАНЕ НЕЙРОНОВ В ЗАДНИХ РОГАХ СПИННОГО МОЗГА И СУПРАСПИНАЛЬНЫХ ЯДРАХ (ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЕ, ГОЛУБОЕ ПЯТНО, ПАРАГИГАНТОКЛЕТОЧНОЕ И ДР.).

МЕДИАТОРАМИ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ЭНДОГЕННЫЕ ОПИОИДЫ – ЭНДОРФИНЫ, ЭНКЕФАЛИНЫ, ДИНОРФИНЫ.

Подтипы опиоидных рецепторов

мю

Анальгезия, притеснение дыхания, эйфория, формирование зависимости, седативный эффект, притеснение продвижения содержимого по пищеварительному каналу, миоз

капа

Анальгезия, седативный эффект, психотомиметическое действие

дельта

Анальгезия, эйфория, изменения поведения

сигма

Мания, учащение дыхание, галлюцинации, мидриаз

АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

I. Опиоидные (наркотические) анальгетики

1. Агонисты опиоидных рецепторов - морфина гидрохлорид, промедол, омнопон, фентанил, кодеин;
2. Агонисты - антагонисты и частичные агонисты опиоидных рецепторов - пентазоцин, бупренорфин.

II. Ненаркотические анальгетики и

нестероидные противовоспалительные средства

кислота ацетилсалициловая, парацетамол, анальгин, индометацин, бутадион, ибупрофен, пироксикам, диклофенак-натрий, кеторолак, кетопрофен.

III. Вещества смешанного механизма действия (опиоидный и неопиоидный компоненты)

трамадол

НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

КЛАССИФИКАЦИЯ

- **1. АГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

 - А) ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНАНТРЕНА – МОРФИН, КОДЕИН, ОМНОПОН

 - Б) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА – ПРОМЕДОЛ, ФЕНТАНИЛ, СУФЕНТАНИЛ, АЛФЕНТАНИЛ

- **2. АГОНИСТЫ – АНТАГОНИСТЫ И ЧАСТИЧНЫЕ АГОНИСТЫ – ПЕНТАЗОЦИН, НАЛОРФИН, НАЛБУФИН, БУТОРФАНОЛ, БУПРЕНОРФИН**

- **3. АНТАГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ – НАЛОКСОН, НАЛМЕФЕН, НАЛТРЕКСОН**



Сертурнер В.А.
(1783 – 1841гг.)

Первым в мире
выделил алкалоид
морфин из
снотворного мака
(1806г.)

МАК



1. Мак дикий
Papaver rhoeas L.

2. Мак снотворный
*Papaver
somniferum* L.

Опий

- Опий - это высушенный млечный сок незрелых коробочек снотворного мака. Действующими началами опия являются алкалоиды, которых в опиуме насчитывают до 20. Алкалоиды опия по химическому строению относятся к двум основным классам: фенантренового ряда, обладающие выраженным наркотическим действием, и изохинолинового ряда, не имеющие наркотического действия, но обладающие миотропным спазмолитическим действием (папаверин).

Основным алкалоидом опия фенантренового ряда является морфин. Морфин оказывает разнообразные эффекты на ЦНС - некоторые центры он угнетает, а некоторые под его влиянием возбуждаются.



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

**АКТИВИРУЮТ ОПИОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ В ЯДРАХ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМЫ
И В ЗАДНИХ РОГАХ СПИННОГО МОЗГА**



**УСИЛИВАЮТ НИСХОДЯЩИЕ
ТОРМОЗНЫЕ ВЛИЯНИЯ НА
ПЕРЕДАЧУ БОЛЕВОГО ИМПУЛЬСА
В ЗАДНИХ РОГАХ СМ**

**АКТИВИРУЮТ ЛИМБИЧЕСКУЮ
СИСТЕМУ, ВЫЗЫВАЯ ЭЙФОРИЮ,
И ИЗМЕНЯЮТ ЭМОЦИОНАЛЬНУЮ
ОЦЕНКУ БОЛЕВОГО ОЩУЩЕНИЯ**



**УМЕНЬШАЮТ БОЛЕВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ
(НАРУШАЮТ ПЕРЕДАЧУ БОЛЕВОГО ИМПУЛЬСА
В АФФЕРЕНТНЫХ ПУТЯХ)**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МОРФИНА (длительность действия – 4-6 часов)

• ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

• УГНЕТАЮЩИЕ

- мощный анальгетический
- седативный, снотворный
- противокашлевой
- угнетение центра дыхания
- гипотермия
- снижение секреции гонадотропных гормонов

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МОРФИНА

- СТИМУЛИРУЮЩИЕ

- эйфория
- активация хеморецепторов триггерной зоны → тошнота, рвота
- активация блуждающего нерва → брадикардия
- активация глазодвигательного нерва → миоз
- повышение выработки антидиуретического гормона → снижение диуреза

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МОРФИНА

- **ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ**

- **УГНЕТАЮЩИЕ**

- снижение перистальтики ЖКТ

- снижение продукции желчи и поджелудочного сока → снижение всасывания пищи → запор → кахексия при длительном применении

- **СТИМУЛИРУЮЩИЕ**

- спазм гладких мышц кишечника и сфинктеров ЖКТ и мочевыводящих путей

- Бронхоспазм

- гипотензия → коллапс

Промедол

- **Длительность анальгезирующего действия - 3-4 ч.**
- **умеренное спазмолитическое влияние на гладкую мускулатуру внутренних органов**
- **стимулирует ритмичные сокращения матки**
- **не угнетает дыхания**
- **можно использовать для обезболивания и стимуляции родов**
- **в случае болевого синдрома, который связан со спазмами гладкой мускулатуры**

Фентанил

- **синтетический наркотический анальгетик короткого действия**
- **анальгезирующая активность в 300 раз выше, чем у морфина**
- **обезболивающий эффект после внутривенного введения - через 1-3 мин, длится 15-30 мин**
- **применяется вместе с нейролептиком дроперидолом (комплексный препарат - "таламонал") для нейролептанальгезии - разновидности общего обезболивания**

ПРИМЕНЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

- профилактика и лечение болевого шока
- травмы
- ожоги
- острый инфаркт миокарда
- для премедикации, для потенцирования действия наркотических веществ, для анальгезии в послеоперационном периоде
- при коликах
- для облегчения страданий онкологических больных 4 клинической группы (не подлежат радикальному лечению)
- при остром животе (сильная боль в брюшной полости, обусловленный перфорацией язвы, острым аппендицитом, острой кишечной непроходимостью и тому подобное) - лишь от момента установления диагноза

Другие случаи применения морфина

- **при острой левожелудочковой сердечной недостаточности**

(морфин вызывает притеснение тонуса вазомоторных центров с расширением артериол и венул и уменьшением нагрузки на сердце)

- **травмы грудной клетки, которые сопровождаются кашлем**

(морфин подавляет центральные звенья кашлевого рефлекса)

Побочные эффекты морфина

- **рвота** (возбуждение пусковой зоны блевотного центра)
- **брадикардия** (повышение тонуса ядер блуждающего нерва)
- **спазм сфинктеров** желудочно-кишечного тракта, который сопровождается запорами
- **повышение тонуса гладкой мускулатуры мочевыводящих и желчевыводящих путей** (задержка мочеиспускания, застой желчи)
- **бронхоспазм**
- **зависимость**
- **толерантность**

ПРОТИПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МОРФИНА

- при боли, которая сопровождает хронические заболевания. В исключительных случаях его вводят (не более 1-2 инъекций) при боли, которая угрожает возникновением болевого шока, при обострении, например, язвенной болезни.
- детям до 2 лет
- в возрасте от 2 к 6 лет и старым людям препарат нужно назначать очень осторожно (возможное угнетение дыхания)
- во время беременности и лактации
- для обезболивания родов (притеснение дыхания плода)
- при травмах черепа, кровоизлиянии в мозг (повышение внутричерепного давления)
- при подавлении функции дыхательного центра, поражении органов дыхания, при бронхиальной астме

АГОНИСТЫ-АНТАГОНИСТЫ И ЧАСТИЧНЫЕ АГОНИСТЫ

- ***МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ***

ОДНИ ТИПЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ СТИМУЛИРУЮТ,
ДРУГИЕ – БЛОКИРУЮТ

ПЕНТАЗОЦИН (ФОРТРАЛ)

- АГОНИСТ δ - И κ -РЕЦЕПТОРОВ И АНТАГОНИСТ μ -РЕЦЕПТОРОВ
- УСТУПАЕТ МОРФИНУ ПО АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ДЕЙСТВИЯ
- НЕ ВЫЗЫВАЕТ ЭЙФОРИЮ
- МЕНЬШЕ УГНЕТАЕТ ЦЕНТР ДЫХАНИЯ И РЕЖЕ ВЫЗЫВАЕТ ЗАПОР
- НЕВЕЛИК РИСК РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ЗАВИСИМОСТИ
- ВЫЗЫВАЕТ ПОВЫШЕНИЕ ДАВЛЕНИЯ В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ → УВЕЛИЧЕНИЕ ПРЕДНАГРУЗКИ НА СЕРДЦЕ ПОВЫШЕНИЕ РАБОТЫ СЕРДЦА — ПРОТИВОПОКАЗАНЫ

БУПРЕНОРФИН (НОПАН)

- ЧАСТИЧНЫЙ АГОНИСТ
- ПО АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕВОСХОДИТ МОРФИН В 20-50 РАЗ
- УСТУПАЕТ ЕМУ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ
- ИМЕЕТ ОТНОСИТЕЛЬНО НИЗКИЙ НАРКОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ
- ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ БОЛЬШЕ, ЧЕМ У МОРФИНА (6-8 ЧАСОВ)
- МЕНЬШЕ ВЛИЯЕТ НА ЖКТ
- ВВОДИТСЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНО И СУБЛИНГВАЛЬНО

Острое отравление наркотическими анальгетиками

часто наблюдается у наркоманов
смерть - от угнетения дыхания

СИМПТОМЫ

головокружение

тошнота, рвота (редко), сильное потовыделение

общая слабость, сонливость, которая переходит в глубокий сон и кому

кожа бледная, цианотичная, температура тела снижена

пульс слабый, артериальное давление снижено

дыхание нечастое, поверхностное

Триада при отравлении морфином

резкий миоз

патологическое дыхание типа Чейн-Стокса

сохраняются сухожильные рефлексы



MyShared

Лечение острого отравления

Налоксон (антагонист опиоидных рецепторов)

внутривенно в дозе 0,4-1,2 мг

общая доза **наллоксона** не более 10 мг

промывание желудка (для морфина характерна **ентерогепатическая** циркуляция) 0,05-0,1% раствором калию перманганата и 0,5 % раствором танина

суспензия 20-30 г активированного угля

солевое слабительное (натрия сульфат)

форсированный диурез

атропина сульфат

ингаляции карбогена (5-7 % CO₂ и 93-95 % кислорода)

Все наркотические анальгетики вызывают
**лекарственную зависимость -
наркоманию**

Признаки

**психическая зависимость
физическая зависимость
толерантность (привыкание)
абстинентный синдром**

НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ



Классификация ненаркотических анальгетиков

I. Анальгетики-антиширетики.

1. Неизбирательные ингибиторы циклооксигеназы (метамизол натрия, кеторолак)
2. Лекарственные средства, преимущественно ингибирующие циклооксигеназу, локализованную в ЦНС: парацетамол

II. Нестероидные противовоспалительные ЛС.

1. Неизбирательные ингибиторы циклооксигеназы:
 - а) салицилаты — *кислота ацетилсалициловая* и др.;
 - б) производные парацетидиндиона — *фенилбутазон*;
 - в) производные пропионовой кислоты — *ибупрофен*, *кетопрофен* и др.;
 - г) производные фенилуксусной кислоты — *диклофенак* и др.;
 - д) производные индолуксусной кислоты — *индометарин* и др.;
 - е) производные бензотиазина — *тироксикам* и др.
2. Избирательные ингибиторы циклооксигеназы-2 — *мелоксикам* и др.

Механизм действия

- Все фармакологические эффекты неопиоидных анальгетиков (НОА) связаны с их способностью тормозить синтез простагландинов (ПГ).
- ПГ – тканевые гормоны, обладающие высокой биологической активностью, оказывают влияние на работу различных органов и систем.
- В организме образуются из арахидоновой кислоты под влиянием фермента циклооксигеназы – ЦОГ (ЦОГ-1, ЦОГ-2).



НЕОПИОЙДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ (НОА) (НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ)

Синтетические вещества, большинство из которых оказывает одновременно три эффекта:

- 1) анальгезирующий,
- 2) противовоспалительный,
- 3) жаропонижающий.

Не оказывают влияния на ЦНС, характерное для опиоидных средств (седатация, эйфория, зависимость, привыкание, абстиненция).

Парацетамол (М.Н.- ацетоминафен)



- Синонимы – *панадол, парамоша, эффералган, калпол, проходол.*
- Механизм действия парацетамола связан с блокадой ЦОГ-3 в ЦНС, не влияет на синтез ПГ на периферии, противовоспалительным действием не обладает. Хорошо всасывается из ЖКТ. Метаболизирует в печени с образованием конъюгатов (глюкурониды и сульфаты). Не токсичные вещества. Но при использовании токсических доз → токсические метаболиты → гепато- и нефротоксичность.
- По анальгезирующей активности уступает анальгину, но менее токсичен. По сравнению с другими НОА не влияет на систему крови, не вызывает язвы ЖКТ, меньше влияет на ЦНС.
- ПбД: повышенная чувствительность, диспепсия, аллергия.
- Широко применяется в детской практике (с 3-х месяцев). Назначают внутрь и ректально.
- Ф.в.: табл., капс., шипучие формы, сиропы, суппозитории.
- В.Р.Д. – 0,5/1,0 В.С.Д. – 4,0



Преимущества ненаркотических анальгетиков

- **Анальгезируемая активность проявляется при определенных видах болевых ощущений: главным образом при невралгических, мышечных, суставных болях, при головной и зубной боли. При сильной боли, связанной с травмами, полостными операциями они неэффективны.**
- **Жаропонижающее действие, проявляющееся при лихорадочных состояниях, и противовоспалительное действие, выражены в разной степени у разных препаратов.**
- **Отсутствие угнетающего влияния на дыхание и кашлевые центры.**
- **Отсутствие при их применении эйфории и явлений психической и физической зависимости.**

Показания к применению ненаркотических анальгетиков

- головная боль
- зубная боль
- радикулиты
- невриты, невралгии
- миозиты, миалгии
- артриты, артралгии
- при боли, связанной с органами малого таза
(дисменорея)

для потенцирования их действия - комбинации
парацетамол с кодеином,
анальгин с димедролом, анальгин с кодеином



Побочные действия

При использовании данных препаратов в первую очередь следует помнить о возможности осложнений со стороны пищеварительного тракта – ulcerогенное действие. Возможны многообразные аллергические проявления.

- Применение ненаркотических анальгетиков может привести к нарушению функции почек. Возможны ишемические изменения со сниженным клубочковой фильтрации и объёма диуреза. Может развиваться острый интерстициальный нефрит.
- Возможны разнообразные гематологические синдромы. Самые грозные, впрочем, редкие осложнения — апластическая анемия и агранулоцитоз (метамизол натрия). Возможна коагулопатия, проявляющаяся кровотечениями.
- Гепатотоксический эффект развивается по иммуноаллергическому, токсическому или смешанному механизму и проявляется изменением активности трансаминаз и других ферментов, а также гипербилирубинемией.

Побочные действия

- Задержка натрия и воды → отеки, повышение АД, сердечная недостаточность.
- Уменьшение агрегации тромбоцитов → кровотечение
- Бронхоспазм («аспириновая астма»)

Анальгетики со смешанным типом действия

- **Трамадол** — анальгетик центрального действия, который относится к слабым опиоидам. Его анальгетический эффект складывается из синергического взаимодействия двух фармакологических механизмов:
- Стимуляция опиоидных рецепторов. Трамадол обладает низким аффинитетом в отношении μ , δ и κ опиоидных рецепторов и большим аффинитетом к μ рецепторам.
- Ингибирует обратный захват нейронами норадреналина и серотонина и увеличивает синтез серотонина.

Фармакологические эффекты морфина

- Выраженное обезболивающее
- Противокашлевое
- Успокаивающее
- В терапевтических дозах не угнетает дыхание и кровообращение, не изменяет моторику ЖКТ, моче- и желчевыводящих путей

В 5-10 раз менее активен, чем морфин. Продолжительность действия 3-6 часов. Вводят внутрь, ректально, в/венно.

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАМАДОЛА

**хирургия, травматология, гинекология, неврология,
урология, онкология**

**при всех видах острой и хронической боли
умеренной и значительной интенсивности, в том
числе послеоперационной, травматической**

невралгии

**диагностические и терапевтические вмешательства
онкологическая патология**

Побочные эффекты трамадола

- Головная боль, головокружение, заторможенность, потоотделение, сухость во рту, при введении в больших дозах – судороги.





Залдиар

Рациональная комбинация двух рекомендуемых ВОЗ
анальгетиков в 1 таблетке

ТРАМАЛ
37,5 мг

+

ПАРАЦЕТАМОЛ
325 мг

Максимальная суточная доза Залдиара 8 таблеток:
Трамал 300 мг, Парацетамол 2 600 мг

Залдиар – гарантированное обезболивание



- Залдиар – **фиксированная** комбинация 37.5 трамадола и 325 парацетамола

- Залдиар – **рациональная** комбинация

- обеспечивает лучшую анальгезию при меньших дозах отдельных компонентов (1+1)=3

- обеспечивает лучшую анальгезию при меньших побочных эффектах

- Залдиар – комбинация **комплиментарных** анальгетиков

Быстрое начало действия парацетамола сочетается с длительным действием трамадола

- парацетамол (начало действия -15-30 мин,максимальное действие – через 30 мин, $T_{1/2}$ - 2 часа)

- трамадол (начало действия – 30 мин, максимальное действие – через 2 часа, $T_{1/2}$ - 6 часов)