

Анальгезирующие средства



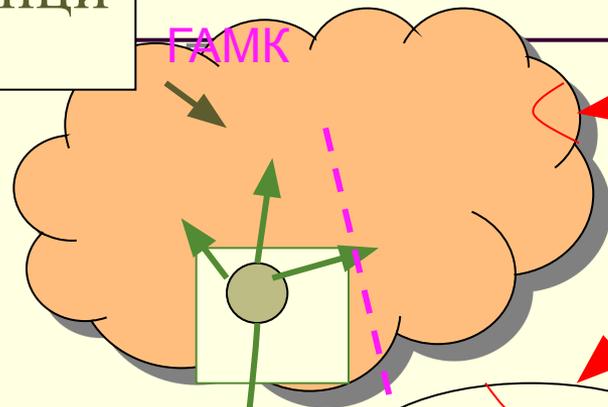
Опиоидные и неопиоидные
анальгетики

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

НОЦИЦЕПТИВНАЯ	НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ	ПСИХОГЕННАЯ
Вызвана активацией ноцицепторов вследствие тканевого повреждения	Вызвана повреждением или дисфункцией элементов центральной, периферической н.с.	Вызвана психологическими факторами – нарушение стратегии преодолен. боли
тканевое повреждение	не обязательно	нет
нет	чувствительные расстройства в области поражения - есть	нет
соответствует степени и длительности повреждения	не соответствует, может быть хронической, рецидивирующей	не соответствует, хроническая
после заживления регрессирует	продолжается	продолжается

Уровни ноцицептивной и антиноцицептивной систем

перцепция



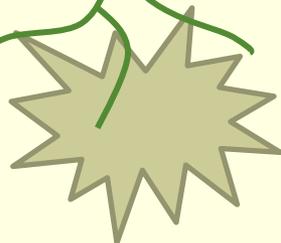
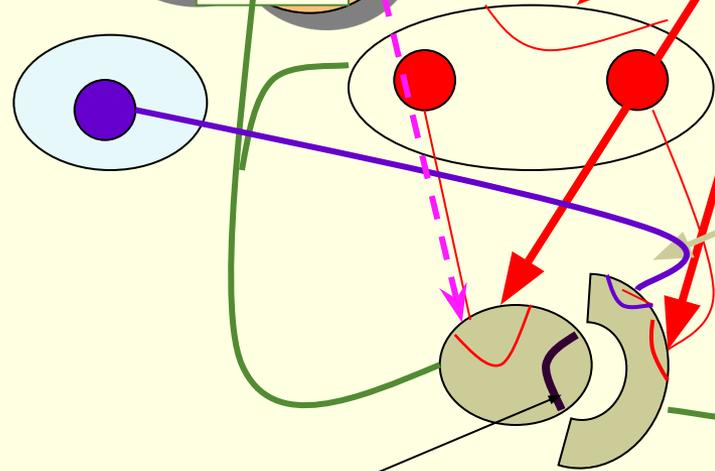
Опиоидные средства

Модуляция (центральная сенситизация)

трансмиссия

NMDA-рецепторы

Трансдукция (периферическая сенситизация)



Опиоидные механизмы торможения ноцицепции

- ↓ передачи импульсов с окончаний периферических афферентов на вставочные нейроны спинного мозга (спинальное действие) → таламусу → сенсорной коре;
- ↑ тормозного влияния нисходящей антиноцицептивной системы (энкефалинергической) на проведение болевых импульсов в афферентных путях ЦНС при участии НТ и НА (супраспинальное действие)
- Изменение эмоциональной оценки боли (высшие отделы ЦНС).

Центральные неопиоидные механизмы торможения ноцицепции

NMDA - рецепторы (ответственны за интенсификацию боли и закрепление ее в памяти);

1. **Нисходящая моноаминергическая система** (адрено- и серотонинергическая) при участии голубого пятна;
2. **ГАМК-ергическая система** (улучшает адаптацию к болевому стрессу, зависит от эффективности адренергической);
3. **Простагландиноподобные нейротрансмиттеры сегментарного уровня** (при участии ЦОГ-3, эффект зависит от эффективности серотонинергической)

Классификация анальгетиков

Инактивирующие восходящую НС

1. Антагонисты рецепторов NMDA-: *кетамин (IIсп)*, *динитрогена оксид (закись азота, IIIсп)*
2. Блокаторы Na⁺ каналов: *карбамазепин и др.*
3. Активатор K⁺ каналов: *флупиртин (катадалон)*
4. Ингибиторы ванилоидных рецепторов: *капсаицин*

Активирующие нисходящую АНС

1. Центральные агонисты α_2 -АР: *клонидин (ПКУ)*
2. Ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов: *антидепрессанты (амитриптилин)*
3. ГАМК-ергические: *габапентин, прегабалин*
4. Прочие анальгетики: *нефопам (оксадол)*
5. Ингибиторы синтеза простагландинов (НПВС),

Препараты смешанного действия

1. *Опиоидные анальгетики*

КЛАССИФИКАЦИЯ опиоидных анальгетиков по характеру связывания с опиоидными рецепторами и силе действия

1. «Полные» агонисты:

сильные: морфин, омнопон, фентанил, пиритрамид (дипидолор) – II сп, ПП № 681;

слабые и умеренные агонисты: кодеин, этилморфин, тримеперидин (промедол), пропионилфенилэтоксипропионилпиперидин (просидол) – II сп, ПП № 681;

2. Агонисты-антагонисты:

сильные: бупренорфин, буторфанол (стадол)

слабые и умеренные: налбуфин, пентазоцин

3. Смешанного действия - (ПКУ, Пр МЗ РФ № 785), опиоидного+неопиоидного – трамадол

наркотические лекарственные средства –

лекарственные препараты и фармацевтические субстанции, содержащие наркотические средства и включенные в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ, в соответствии с законодательством РФ, международными договорами РФ, в том числе Единой конвенцией о наркотических средствах 1961 года; (*12 апреля 2010 года N 61-ФЗ*)

В соответствии с инструкцией (Приложение № 12 к Приказу Минздравсоцразвития России от 12 февраля 2007 г. № 110)

- Назначение наркотических средств и психотропных веществ списков II и III производится при амбулаторном лечении – (п. 3.7.1.), в рамках оказания государственной социальной помощи и граждан, имеющих право на получение лекарственных средств бесплатно и со скидкой, осуществляется лечащим врачом или врачом–специалистом по решению врачебной комиссии ЛПУ (п. 2.4.2.).
- Запрещается выписывать рецепты на наркотические средства и психотропные вещества списков II и III – частнопрактикующим врачам (п. 1.2.).
- Определено и предельно допустимое количество ЛС для выписывания на одном рецепте, в том числе и на современные опиоидные анальгетики пролонгированного действия: (ТТС) фентанила (25, 50, 75, 100 мкг/ч) и бупренорфина (35, 52,5, 70 мкг/ч) и ретард таблетки морфина сульфата (по 10, 30, 60, 100 мг).

Основные эффекты опиоидных анальгетиков. Влияние на ЦНС

Тормозные

- **Анальгезия** (влияние на разные уровни ЦНС).
- **Седативный эффект**
- **Угнетение дыхания**
- **Подавление кашлевого рефлекса**
- **Гипотермия**
- **Нейроэндокринные эффекты** ↑ АДГ, пролактин, СТГ, ↓ ГТГ (ФСГ и ЛГ) и АКТГ

Возбуждающие

- **Наркогенное действие**, с которым связывают изменение восприятия боли (сопровождается повышением настроения, положительным восприятием окружающей среды, независимо от реальной действительности).
- **Миоз**
- **Тошнота и рвота**
- **Ригидность мышц туловища.**
- **Повышенная активность спинальных рефлексов**

Периферические эффекты

Сердечно-сосудистая система.

- ↓ приток венозной крови к правым отделам сердца и преднагрузку.
- ↑СО₂ → расширение, мозговых сосудов, ↑мозговой кровоток и ↑внутричерепное давление

Желудочно-кишечный тракт. ↑ реабсорбции воды и солей в ворсинках и развитие обстипации

Мочевыводящая система.

↓ почечной перфузии,

■ ↑ секреции АДГ,

■ ↑ тонус и сократительную активность мочеточников, мочевого пузыря и сфинктера уретры,

■ **Матка.** спазм шейки матки и ↑ тонуса тела матки

Побочные эффекты:

- толерантность,
- физическая и психическая зависимость,
- угнетение дыхания,
- тошнота и рвота,
- ↑ внутричерепного давления, постуральная гипотензия (усиленная при гиповолемии),
- запор, задержка мочи,
- крапивница,
- повреждение органов и систем (висцеропатии).

Толерантность – *исчезновение эффекта действия первоначальной дозы препарата (наркотика).*

преимущественно

- к анальгезирующему эффекту
- угнетению дыхания
- гипотензивному,

не развивается к

- миотическому
- судорожному
- спастическому

По способности вызывать пристрастие (зависимость)

- **Высокая активность:** морфин, фентанил, суфентанил, алфентанил, леворфанол, пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин (просидол);
- **Средняя активность:** кодеин, этилморфин, тримеперидин (промедол)
- **Низкая активность:** пропоксифен, пентазоцин, налбуфин, буторфанол, бупренорфин, трамадол.

Острый синдром отмены (абстинентный синдром)

- обусловлен **НА «штормом»** вследствие ↑ высвобождения НА при прекращении супрессивного воздействия опиоидов и дефицита эндогенных пептидов
- Начало, продолжительность и интенсивность абстиненции зависят от препарата и связаны с его $T_{1/2}$.
- После исчезновения признаков абстиненции исчезает так же толерантность → восстановлением чувствительности к опиоидным агонистам.
- Несмотря на утрату физической зависимости от опиоида, влечение к нему может сохраняться многие месяцы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- В качестве анальгетика при сильных болях
- В качестве анальгетика и эйфоризирующего средства у инкурабельных больных (морфин, бупренорфин, буторфанол, леворфанол - препараты с сильным обезболивающим действием).
- Ожоги (бупренорфин, метадон, налбуфин, препараты с выраженным анальгезирующим эффектом и большой продолжительностью действия).
- Премедикация в хирургии (тримеперидин =промедол).
- Одышка при острой левожелудочковой недостаточности (морфин).
- Инфаркт миокарда (морфин, пиритрамид; последний обладает коронарорасширяющим эффектом).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- **Симптоматический контроль при острой диарее** (кодеин, лоперамид).
- **Кашель** (кодеин, этилморфин, *производные опиоидов* - декстрометорфан и левопропоксифен).
- **Спастические боли:** тримеперидин (расслабляющий гладкую мускулатуру мочеточников), **ПЕНТАЗОЦИН** (желчных путей), **ОМНОПОН** (содержащий алкалоид папаверин).
- Для **обезболивания родов** тримеперидин= промедол (не ослабляет сократительную функцию тела матки, расслабляет ее шейку, ↓ угнетает дыхание плода) И **ПЕНТАЗОЦИН** (не нарушает течение родов, не проникает через плаценту).

Признаки острых отравлений наркотическими анальгетиками

- выключение сознания → кома;
- угнетение дыхания → паралич ДЦ,
- ↓ АД, ↑ проницаемости сосудов.
- резкий **МИОЗ** с ослаблением реакции на СВЕТ (*при сильной гипоксии зрачки расширяются*).
- возбуждение центров блуждающего нерва
- нарушение терморегуляции –
↓ температуры тела
- ацидоз
- **сохранение моносинаптических рефлексов**

Лечение острых отравлений наркотическими анальгетиками

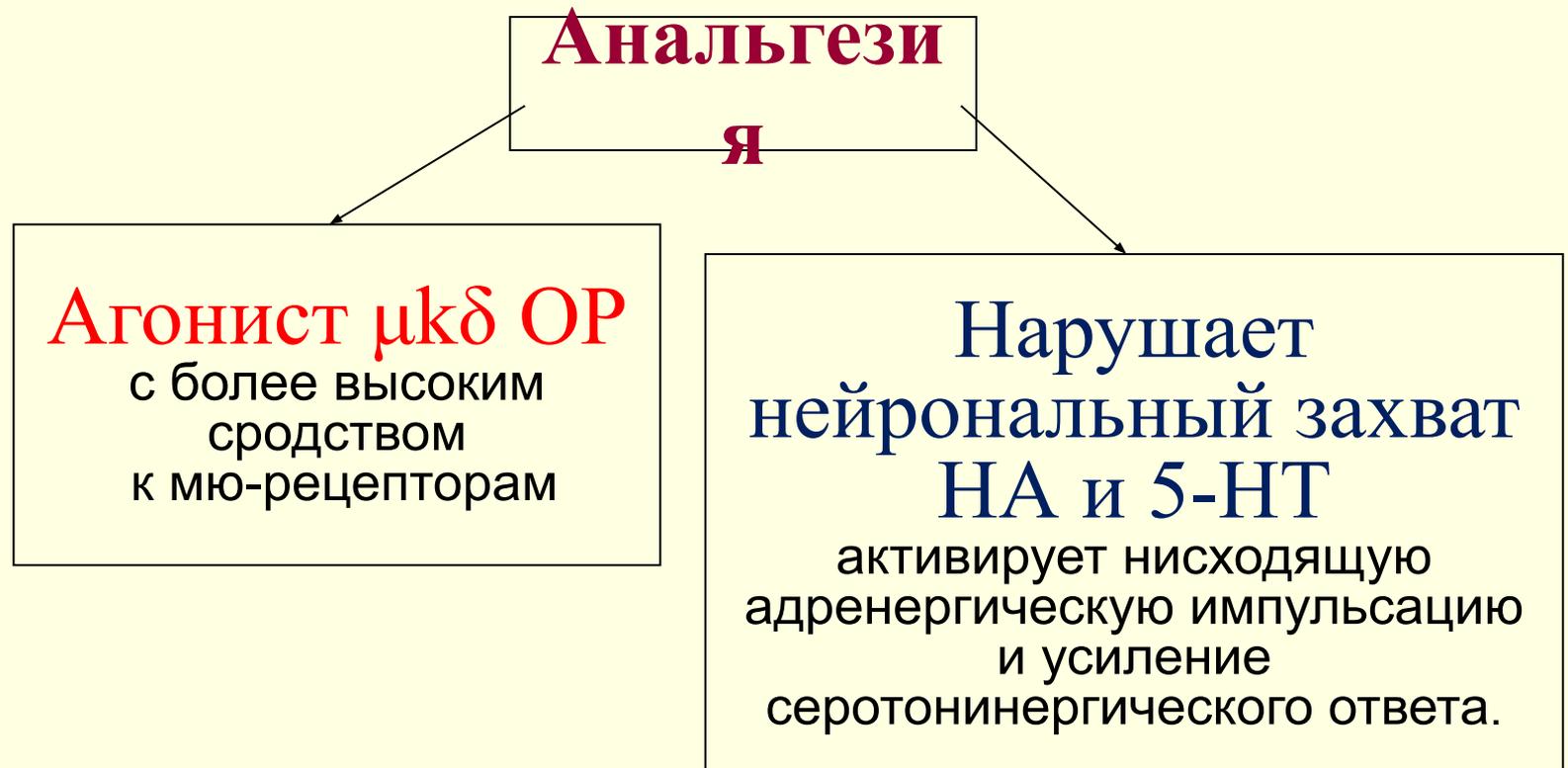
Детоксикация организма

- Промывание желудка (калия перманганат)!!!
- Адсорбирующие средства (активированный уголь – *физический антагонист*) и солевые слабительные.
- Форсированный диурез с ощелачиванием крови

Восстановление дыхания

- Физиологические антагонисты
 - *Специфический антагонист* **налтрексон**, **налоксон**
 - *Неспецифический антагонист* **атропин**
- *Дыхательные analeптики* – **метиламид этилимидазолдикарбонат** (**ЭТИМИЗОЛ**, 2-4 мл 1,5 % р-ра в/м или в/в 1-2 раза в день), **кофеин** (10 % р-р – 2 мл), **никетамид** (**кордиамин**, 2 мл).

механизм анальгезирующего действия трамадола (**опиоидный**+**неопиоидный**)



Трамадол

- По Анальгезирующей активности уступает морфину.
- Продолжительность анальгезии – 3-5 часов.
- Практически не угнетают дыхания,
- Не снижает моторику ЖКТ,
- Не повышает тонус мочевыводящих путей.
- Оказывает противокашлевое действие.
- Незначительный наркотический потенциал (не входит во 2-й список перечня ...).
- В случае длительного применения нельзя исключить развитие лекарственной зависимости

Побочное действие

ЦНС: седация/ стимуляция (нервозность, тремор, эмоциональная лабильность);

ЖКТ: диспепсические расстройства;

ССС: тахикардия, ортостатическая гипотензия, синкопе;

Дыхание: диспноэ;

М-ХБ: сухость, затруднение мочеиспускания, нарушение зрения

Недостатки опиоидных анальгетиков

- Не влияют на периферические и сегментарные **неопиоидные** механизмы ноцицепции
- **Не предотвращают** центральную сенситизацию и гипералгезию
- **Наличие наркогенного потенциала**
- **Депрессия дыхания**

Ингибиторы синтеза простагландинов (НПВС)

- *Избирательные ингибиторы ЦОГ₃* (центральная сенситизация): фенацетин, ацетаминофен (парацетамол, панадол, эффералган, перфалган, цефекон);
- *Неизбирательные ингибиторы ЦОГ* (центральная и периферическая сенситизация): лорноксикам, кеторолак, кетопрофен, ибупрофен, метамизол.

Анальгезирующий эффект

Центральный

↓ образования P_g-E₂, P_g-F₂ в структурах спинного и головного мозга, участвующих в проведении и восприятии боли: контролируют уровень катехоламинов →

- ↓ субстанции P;
 - ↑ освобождение эндорфинов и → ↑ тормозящее влияние околоводопроводного серого вещества на трансмиссию ноцицептивной импульсации;
- ↓ проведение болевых импульсов по проводящим путям спинного мозга, угнетают латеральные ядра таламуса.

Периферический компонент:

- ↑ порога болевой чувствительности рецепторов;
- ↓ активности протеолитических ферментов
- *Ограничение экссудации (через 5-7 сут) с последующим уменьшением сдавливания болевых окончаний экссудатом в замкнутых полостях (суставы, мышцы, периодонт, мозговые оболочки).*

Показания к применению

Болевой синдром различной этиологии **легкой и средней интенсивности** (лечение и профилактика острой и хронической боли)

- Боли, связанные с воспалительными заболеваниями опорно-двигательного аппарата,
- Болезненный воспалительный процесс: артроз, артрит, растяжения мышц, ушибы
- Посттравматические, послеоперационные боли
- Дисменорея
- Зубная боль
- Головная боль
- Невралгии

При сильных висцеральных болях большинство НПВС менее эффективны и уступают по силе анальгезирующего действия наркотическим препаратам

ФЛУПИРТИН (Катадолон)

Эффекты.

Анальгезирующий. Обезболивающий эффект сравним с опиодными анальгетиками;

Миорелаксирующий. Нормализует повышенный мышечный тонус, связанный с болью;

Нейропротекторное действие

Не развивается толерантность и зависимость;

Побочное действие.

- *Со стороны ЦНС:* слабость в начале лечения, депрессия, нарушения сна, беспокойство, нервозность, тремор, головокружение.
- *ЖКТ:* изжога, тошнота, рвота, боли в животе, повышение активности печеночных трансаминаз, гепатит.

Механизм действия флупиртина

- **анальгезирующего действия:** селективно активирует потенциалнезависимые К-каналы нейронов → ↓ активности NMDA–рецепторов
- **миорелаксирующего действия** связано с ↓ передачи возбуждения на мотонейроны и промежуточные нейроны → снятие мышечного напряжения
- **нейропротекторного действия** связано с непрямой блокадой нейрональных кальцевых каналов и снижением внутриклеточного тока Ca^{2+}

НЕФОПАМ (Оксадол)

Механизм. Влияет на дофаминовые, норадреналиновые и серотониновые рецепторы головного мозга. *Обладает слабой м-холинолитической и симпатомиметической активностью*

Показания:

- боль различной этиологии и интенсивности, (головная, зубная, ревматическая, в мышцах, костях и суставах, пред- и послеродовая, посттравматическая, пред- и послеоперационная.);
- генерализованная мышечная дрожь,
- профилактика озноба как побочного действия других препаратов (амфотерицин В).

Клонидин (клофелин)

(препарат вводится под оболочки спинного мозга)

Механизм: стимулирует центральные α_2 -АР, тормозит проведение боли на сегментарном уровне, воздействуя на процессы модуляции боли путем **стимуляции адренергической антиноцицептивной системы** головного и спинного мозга.

Используют в анестезиологии для подготовки больного к операции (для премедикации), во время и после нее

Нежелательные эффекты:

- Сухость слизистых;
- Импотенция;
- Падения АД, брадикардия
- Седативный эффект

Антагонисты рецепторов NMDA: *кетамин, динитрогена оксид*

Механизм. Блокируют эффекты глутамата на рецепторы, снижают центральную сенситизацию.

Разрешены к применению только в отделениях реанимации и анестезиологи!!

Невропатический болевой синдром является патологическим состоянием

Системные:

- *Ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов:* Амитриптилин, кломипрамин (анафранил), флуоксетин, дулоксетин (симбалта);
- *Блокаторы натриевых каналов мембран нейронов* Карбамазепин, оскарбазепин,
- *ГАМК-ергические препараты* габапентин, прегабалин;

Амитриптилин

Механизм. Неизбирательный ингибитор нейронального захвата НА и серотонина пресинаптическими нервными окончаниями нейронов → ↑ моноаминов в синаптической щели и ↑ постсинаптическую импульсацию. Облегчение нервного импульса, опосредуемого НА и 5-НТ

Показания:

Нейрогенные боли хронического характера:

- невралгии тройничного нерва,
- постгерпетические
- фантомные боли,
- боль в спине,

Профилактика мигрени

Блокаторы натриевых каналов мембран нейронов Карбамазепин, оскарбазепин

Механизм: блок потенциал-зависимых натриевых каналов, → стабилизации мембран перевозбужденных нейронов, ↓ синаптического проведения импульсов.

Подавляют спонтанные эктопические разряды из регенерирующих аксонов

Показания:

- Мигрень, диабетическая нейропатия с болевым синдромом

Побочные эффекты:

- тромбоцитопения, лейкопения,
- кардиотоксичность.
- боль уменьшается незначительно

ГАМК-ергические препараты габапентин, прегабалин

Механизм:

↑ синтеза и высвобождения ГАМК с
одновременной деградацией глутамата →
модуляцией нейрональной передачи на уровне
NMDA-рецепторов

Побочные эффекты:

- сонливость
- головокружение, головная боль,
- диарея

Местные анальгетики: препараты капсаицина, нонивамин=ваниламид нониловой кислоты (финалгон)

Механизм действия:

- десенситизация ваниллоидных рецепторов (↓уровня деполяризации мембран);
- истощение депо вещества Р в афферентных немиелинизированных С-волокнах и нарушение передачи болевых импульсов в ЦНС.

Показания: жгучие, стреляющие боли, парестезии, аллодиния.

Нежелательные эффекты:

жжение в первую неделю лечения.