

# ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Лекция для учащихся СПО  
фармацевтического факультета  
Позднякова С.В.

**наркотические  
средства –**

**лекарственные**

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)*

# ПРИКАЗ МЗ РФ N 1175н от 20 декабря 2012 г.

- Наркотические и психотропные лекарственные препараты списка II Перечня выписываются на специальном рецептурном бланке 107/у- НП по форме, утвержденной приказом МЗ РФ от 1 августа 2012 г. N 54н.
- Рецептурный бланк формы N 148-1/у-88 предназначен для выписывания:
  - 1) психотропных веществ, внесенных в список III Перечня,
  - 2) иных лекарственных препаратов, подлежащих предметно- количественному учету (ПКУ);

## 4 Списка наркотических средств и психотропных веществ:

Список I – запрещенные: *диацетилморфин (героин), леворфанол (леморан), метадон, ...*

Список II - ограниченные с полным контролем оборота (№ 107/у-НП)

Список III - ограниченные с исключением некоторых мер контроля (№ 148-1/у-88) :

Бупрофанола тартрат (Бупрофанол, Стадол, Морадол), Трамадол (Трамал), Трамадола гидрохлорид 37,5 мг + парацетамол 325 мг (Залдиар), Клонидин (Клофелин, Гемитон)



**ПОРЯДОК  
ОТПУСКА ФИЗИЧЕСКИМ ЛИЦАМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИХ  
КРОМЕ МАЛЫХ КОЛИЧЕСТВ НАРКОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ, ПСИХОТРОПНЫХ  
ВЕЩЕСТВ И ИХ ПРЕКУРСОРОВ ДРУГИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ  
АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА (Приказ МЗ РФ от 17 мая 2012 г. N 562н)**

комбинированные **кодеин**содержащие препараты  
опускаются из аптек, аптечных пунктов и аптечных киосков по  
рецептам, выписанным на рецептурных бланках формы

**№ 148-1/у-88**

в количестве (в пересчете на чистое  
вещество) **до 20 мг** (на 1 дозу **твердой  
лекарственной формы**) или  
в количестве **до 200 мг** (на **100 мл** или **100 г**  
**жидкой лекарственной формы** для  
внутреннего применения);

**№ 107-1/у**


# АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ ЛС

это обезбОливающие ЛС резорбтивного действия, не выключающие сознание, и не нарушающие двигательные функции

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

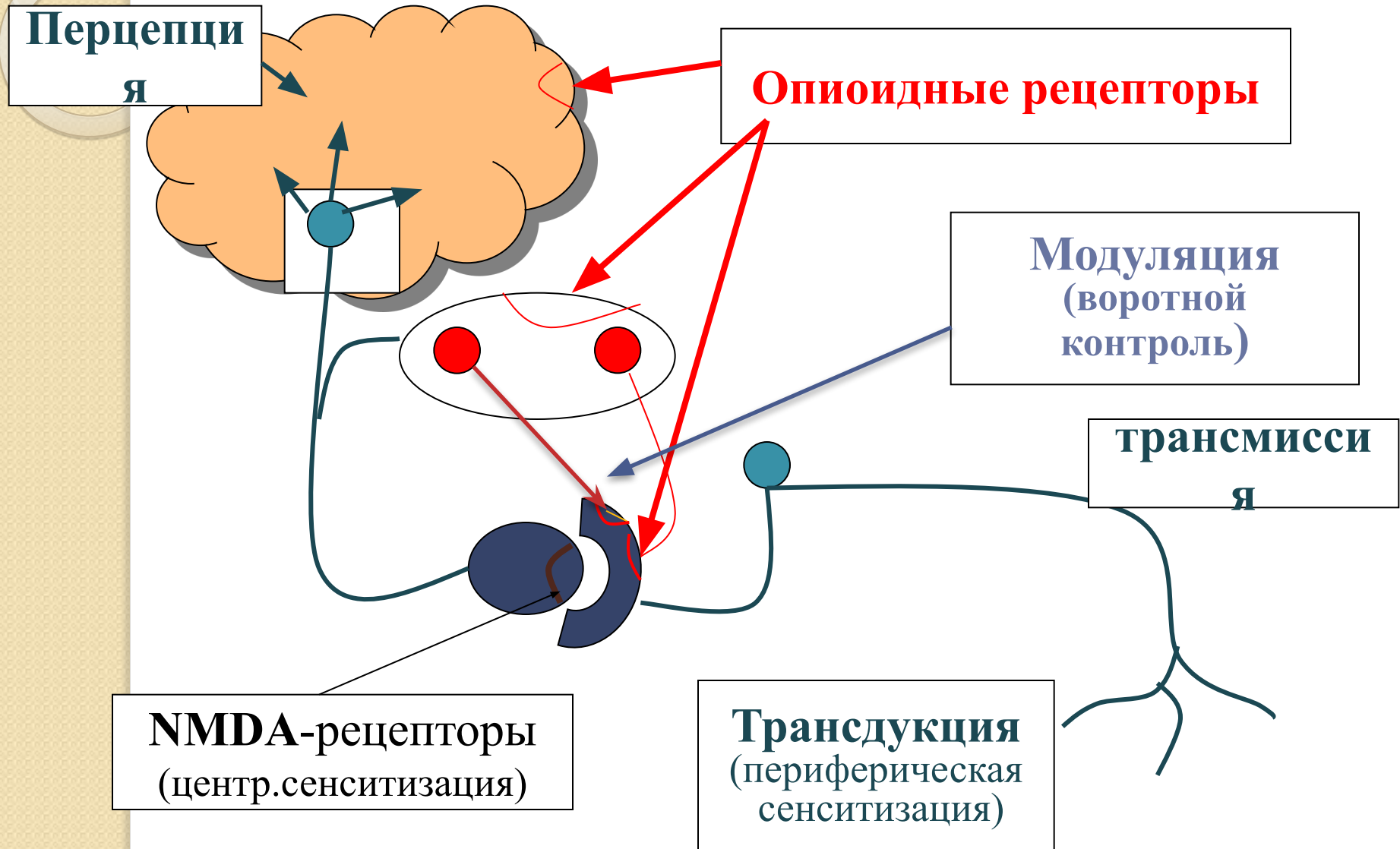
НОЦИЦЕПТИВНАЯ	НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ	ПСИХОГЕННАЯ
Вызвана физиологической активацией <b>ноцицепторов</b> вследствие тканевого повреждения	Вызвана повреждением или дисфункцией <b>элементов</b> центральной, периферической <b>н.с.</b>	Вызвана психологическими факторами – нарушение <b>стратегии преодолен. боли</b>
<b>тканевое</b> повреждение	не обязательно	нет
<b>Чувствительных расстройств</b> нет	в области иннервации пораженного нервного волокна, ствола и т.п.	нет
соответствует <b>степени и длительности</b> повреждения	не соответствует, может быть хронической, рецидивирующей	не соответствует, хроническая
<b>после заживления</b> регрессирует	продолжается	продолжается





**НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ  
МАЛОЭФФЕКТИВНЫ при  
постампутационной «фантомной» боли  
(пересечение крупных нервов ведет к  
гибели афферентных клеток спинного  
мозга и дегенерации соответствующих  
опиоидных рецепторов)**

# Основные этапы механизма формирования боли



# Эндогенная опиатная система

:

## 5 пептидов

Лей-энкефалин (5 АМК: **Тир**-Гли-Гли-Фен-Лей),  
Мет-энкефалин (5 АМК: **Тир**-Гли-Гли-Фен-Мет),  
Динорфин А (17 АМК),  
Динорфин В (13 АМК),  
 $\beta$ -Эндорфин (31 АМК).

3 типа опиатных рецепторов

**Локализация опиатных рецепторов** - пресинаптическая мембрана (70%), окончания С-волокон, спинной и головной мозг.

# $\mu$ (мю) – мет-энкефалиновые и $\beta$ -эндорфиновые рецепторы

**Эффекты активации** – угнетение аденилатциклазы ( $\downarrow$  цАМФ) и открытие  $K^+$  каналов  $\rightarrow$

$\mu_1$  - **Супраспинальная анальгезия**, изменение эмоционального восприятия,  $\uparrow$  выделения пролактина.

$\mu_2$  – **Спинальная анальгезия. Угнетение дыхания. Обстипация** (запор),  $\uparrow$  выделения гормона роста.

$\mu_3$  – **Супраспинальная и спинальная анальгезия.**

**Все 3 подтипа мю-рецепторов вызывают:**

угнетение центра терморегуляции (снижение  $t$  тела ниже нормы),

седативный эффект (сон),

развитие эйфории (психическая зависимость),

угнетение синтеза эндорфинов (физическая зависимость)

## 2. $\delta$ (дельта) – рецепторы для динорфина A

**Эффекты активации** – угнетение аденилатциклазы ( $\downarrow$  цАМФ) и открытие  $K^+$  каналов  $\rightarrow$

$\delta_1$  - Развитие супраспинальной анальгезии (выражена в 15 раз слабее по сравнению с эффектом активации  $\mu$ -рецепторов).

$\delta_2$  – Супраспинальная и спинальная анальгезия.

$\delta_3$  – Спинальная анальгезия.

**Все 3 подтипа  $\delta$ -рецепторов вызывают:**

дисфорию, галлюцинации, запор,  $\downarrow$  АД.

Нарушают познавательную деятельность, настроение, обоняние, двигательную активность

## 3. κ (каппа) – лей-энкефалиновые рецепторы

### Эффекты активации:

закрываются  $\text{Ca}^{2+}$  каналы →

$\kappa_1$  – Спинальная анальгезия. ↑ диуреза.

$\kappa_2$  – Спинальная и супраспинальная анальгезия. ↑ диуреза.

$\kappa_3$  – Супраспинальная анальгезия.

**Все 3 подтипа каппа-рецепторов вызывают:**

спазм гладких мышц, запор, миоз.

Изменяют питьевую и пищевую мотивации.

## **КЛАССИФИКАЦИЯ опиоидных анальгетиков**

по характеру связывания с опиоидными рецепторами и силе действия

### **1. «Полные» агонисты опиоидных р-ров**

**Сильные:** морфин, омнопон,

фентанил, ремифентанил (ултива), пиритрамид (дипидолор) – *сильнее в 100-300 раз ;*

**Слабые и умеренные агонисты:** метилморфин (кодеин) , этилморфин (дионин) - *слабее морфина в 5-7 раз,*

тримеперидин (промедол),  
пропионилфенилэтоксиэтилпиперидина г/хл (просидол)- *слабее в 3-4 раза;*

### **2. Смешанного действия** (опиоидного+неопиоидного)

*Циклогексаноны - Трамадол (трамал) - слабее в 3-4*

# 3. Агонисты-антагонисты:

*Сильные - производные фенантрена:*

**Бупренорфин** (Бутранол, Норфин) - частичный (парциальный) мю-агонист, каппа-антагонист— сильнее в 25-50 раз. пропионилфенил этоксиэтилпиперидин

**Бупрофанол** (Морадол, Стадол) - частичный мю-агонист и каппа-агонист— сильнее в 5-раз.

**Налорфин, Налбуфин** (Нубаин) - мю-антагонист и каппа-агонист— обезболивающий эффект такой же, как и у морфина.

*Слабые и умеренные - производные бензоморфана:*

**Пентазоцин** (Лексир, Фортрал) - частичный мю-агонист, каппа-агонист— слабее в 3-4 раза.



# Антагонисты опиатных рецепторов

*Мю-, каппа-, дельта- антагонисты*

налоксон (наркан, 2-4 часа), налтрексон (24 часа)

# Механизм действия опиатов и опиоидов:

1. **Взаимодействие с опиоидными рецепторами**  
→ активация эндогенной антиноцицептивной системы → гиперполяризация нейронов задних рогов → нарушение выделение медиаторов боли  
→ нарушение межнейронной передачи болевых импульсов.
2. **Угнетение энкефалиназ** – ферментов, разрушающих энкефалины.
3. **Изменение эмоциональной оценки боли**  
(высшие отделы ЦНС).

# Центральные эффекты НА

1. **Анальгезия** - влияние на разные уровни ЦНС).
2. **Подавление кашлевого рефлекса.**
3. **Эйфория** с которым связывают изменение восприятия боли при его введении, обычно сопровождается повышением настроения, положительным восприятием окружающей среды, независимо от реальной действительности
4. **Зависимость** (даже после однократного приема).  
Проявляется абстинентным синдромом (синдром лишения) - развивается при прекращении повторных приемов наркотика (угнетение выработки эндогенных лигандов опиатных рецепторов)
5. **Седативный эффект** – сонливость
6. **Угнетение дыхания** - подавление реакции дыхательного центра на двуокись углерода. **Дыхание редкое и глубокое** при терапевтических дозах. В токсических дозах - очень редкое поверхностное дыхание, вплоть до полной его остановки.

**7. Повышение тонуса скелетных мышц Ригидность мышц туловища. Повышенная активность спинальных рефлексов**

**8. Гипотермия Снижение температуры тела ниже нормы** (снижение теплопродукции).

**9. Тошнота и рвота** (усиливающиеся при движении) – активация триггерной хеморецепторной зоны рвотного центра в продолговатом мозге.

**10. Миоз** (сужение зрачков) - **характерный признак приема наркотиков ! Толерантность в отношении миоза не развивается.**

*Подавление кашлевого рефлекса*

*Нейроэндокринные эффекты.* ↑ АДГ, пролактин, СТГ, ↓ ГТГ (ФСГ и ЛГ) и АКТГ

# Периферические эффекты :

## 1. На вегетативную систему:

нарушение биосинтеза и выделения ацетилхолина, серотонина и гистамина – **сухость во рту, расширение сосудов конъюнктивы глаз, покраснение и зуд кожи.**

## 2. На сердечно-сосудистую систему:

- угнетение проводимости миокарда - **брадикардия**, снижает приток венозной крови к правым отделам сердца и преднагрузку.
- увеличение мозгового кровотока - **головная боль**. Накопление  $\text{CO}_2$  приводит к расширению, мозговых сосудов, увеличивает мозговой кровоток и повышает внутричерепное

## 3. На ЖКТ: **запор + колики**. повышение реабсорбции воды и солей в ворсинках и развитие обстипации

## 4. На мочеполовую систему:

снижение почечного кровотока, активация секреции и высвобождения антидиуретического гормона, повышение тонуса сфинктеров мочевого пузыря и мочеточников (уменьшение образования мочи и **задержка мочи**).

## 5. На миометрий: снижение тонуса мускулатуры матки (спазм шейки матки и повышение тонуса тела матки)

# Фармакокинетика

**Морфин** (как и все другие опиаты) –

**хорошо всасывается из ЖКТ,**

со слизистых оболочек полости носа,

из подкожной клетчатки, из мышц.

**Накапливается** в активно кровоснабжающихся органах и тканях – печень, легкие, селезенка, скелетные мышцы.

- **Морфин** – плохо преодолевает тканевые барьеры, но при ацетилировании в организме двух гидроксильных групп превращается в активный метаболит – диацетилморфин (героин).
- **Героин** – хорошо проникает через ГЭБ.
- В мозге диацетилморфин гидролизуется до моноацетилморфина, и далее – до морфина.

# Фармакокинетика

Морфин, как и всех опиаты,

85% **превращается в полярные метаболиты**, которые затем быстро экскретируются почками.

9-12% морфина - выводится в неизменном виде.

7-10% глюкуронидов морфина - **экскретируется в желчь** и поступает в просвет желудка, откуда может снова всосаться в кровь,

При лечении отравления морфином, препарат **может быть удален** (промыванием желудка),

**или инактивирован** (раствором калия перманганата).

# Побочные эффекты:

- толерантность,
- физическая и психическая зависимость,
- угнетение дыхания,
- тошнота и рвота,
- повышение 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 изменяются**

- миотический
- судорожный
- усиление сокращения гладкой мускулатуры

# Острый синдром отмены (абстинентный синдром)

- обусловлен норадренергическим «штормом» вследствие массивного высвобождения медиатора при прекращении супрессивного воздействия опиоидов и дефицитом эндогенных пептидов
- Начало, продолжительность и интенсивность абстиненции зависят от препарата и могут быть связаны с его  $T_{1/2}$ . В случае морфина и героина признаки синдрома отмены обычно проявляются через 6-10 часов после последней дозы. Максимум достигается через 36-48 часов, после чего выраженность большинства признаков и симптомов абстиненции постепенно снижается. К 5 дню большинство эффектов исчезает, но некоторые могут сохраняться в течение нескольких месяцев.
- После исчезновения признаков абстиненции исчезает так же толерантность, что проявляется восстановлением чувствительности к опиоидным агонистам.
- Несмотря на утрату физической зависимости от опиоида, влечение к нему может сохраняться многие месяцы.

# ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Уменьшение состояния тревоги у больного при тяжелых и угрожаемых для жизни заболеваниях.
- Одышка при острой левожелудочковой недостаточности (морфин, фентанил).
- Инфаркт миокарда (морфин, пиритрамид; последний обладает коронарорасширяющим эффектом).
- Премедикация в хирургии (промедол).
- Симптоматический контроль при острой диарее (кодеин, лоперамид).
- Кашель (кодеин, этилморфин, а также производные опиоидов - декстрометорфан и левопропаксифен,).

# ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- В качестве **анальгетика** и эйфоризирующего средства в терминальных состояниях, при онкологических заболеваниях (морфин, бупренорфин, буторфанол, леворфанол - препараты с сильным обезболивающим действием).
- **Ожоги** (бупренорфин, метадон, налбуфин - препараты с выраженным анальгезирующим эффектом и большой продолжительностью действия).
- **Невралгии**
- **Спастические боли** (промедол, расслабляющий гладкую мускулатуру мочеточников, слабо - желчных путей (пентазоцин) или омнопон, в состав которого входит спазмолитический алкалоид папаверин).
- Для **обезболивания родов** рекомендуют промедол (не ослабляет сократительную функцию матки, расслабляет ее шейку, меньше морфина угнетает дыхание плода) и пентазоцин (не нарушает течение родов, не проникает через плаценту).

## Противопоказания:

1. Дыхательная недостаточность,
2. Паралитические, спастические и обструктивные заболевания ЖКТ,
3. Детский (и старше 60 лет) возраст,
4. Беременность,
5. Черепно-мозговая травма и хирургические заболевания органов брюшной полости (до установления диагноза).

**Оmnopон** – смесь алкалоидов опия (морфин, кодеин, наркотин, папаверин и тебаин)

- По фармакологическим свойствам близок к морфину.
- За счет папаверина **обладает спазмолитическим действием на гладкомышечные органы.**
- **Кодеин** (метилморфин) – производное фенантрена, алкалоид опия (0,5% концентрации), синтезируется из морфина. Обладает всеми свойствами наркотических анальгетиков.
- По сравнению с морфином, кодеин **в большей степени угнетает кашлевой рефлекс**

# Синтетические наркотические анальгетики

- **Тримеперидин**

**(промедол)** – синтетический опиоид, производное N-метилпиперидина (гидрохлорид-1,2,4-триметил-4-пропионилокси-4-фенилпиперидин), **оригинальный отечественный наркотический анальгетик**, синтезированный в 50-х годах XX века в Институте органической химии АН СССР.

# В отличие от морфина:

**Меньше угнетает дыхательный центр** (поэтому может быть использован при беременности, в родах, и у детей),

**Повышает тонус маточной мускулатуры,**

**Оказывает спазмолитический эффект** (поэтому может использоваться при почечных и печеночных коликах).

**Показания:** выраженный болевой синдром (травмы, злокачественные новообразования, послеоперационный период и др.), подготовка к операции, роды.

**Противопоказания:** дыхательная недостаточность.

**Побочные действия:** тошнота, рвота, слабость, головокружение. Возможно развитие зависимости.



# Фентанил —

- производное фенилпиперидина, полный агонист опиоидных рецепторов.
- Высоко липофильный → **быстро проникает в ткани мозга.**
- Накапливается в жировой ткани и медленному метаболизму.
- Применяется парентерально (внутривенно) **для быстрого обезболивания** перед и во время хирургической операции, во время инфаркта миокарда, назначая в комбинации с нейролептиком дроперидолом (нейролептаналгезия).
- **Показания:** премедикация перед хирургическими операциями, осуществление вводного наркоза, послеоперационная анестезия, нейролептанальгезия.

# Пентазоцин

- – производное бензоморфанов. Синтетический наркотический анальгетик, агонист-антагонист опиоидных рецепторов.
- Способен вытеснять морфин из связи с опиоидными рецепторами.
- Вызывает абстинентный синдром у лиц с физической зависимостью к наркотическим анальгетикам

# механизм анальгезирующего действия трамадола (опиоидный+неопиоидный)

**Анальгези  
я**

**Агонист  $\mu\kappa\delta$  ОР**

с более высоким  
сродством  
к  $\mu$ -рецепторам

**Нарушает  
нейрональный захват  
НА и 5-НТ**

активирует нисходящую  
адренергическую импульсацию  
и усиление  
серотонинергического ответа.

# 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 также противокашлевое действие.
- Обладает незначительным наркотическим потенциалом, не входит в перечень наркотиков.
- 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 наркотического потенциала**
- **Депрессия дыхания**

# Признаки острых отравлений наркотическими анальгетиками

- Выключение сознания, коматозное состояние
- Угнетение, вплоть до паралича, центра дыхания,
- гипотония, нарушение проницаемости сосудов.
- острого отравления морфином и подобными ему веществами является резкий миоз с ослаблением реакции на свет (при сильной гипоксии зрачки расширяются).
- Возбуждение центров блуждающего нерва
- Нарушение терморегуляции – снижение температуры тела
- Ацидоз

# Лечение острых отравлений наркотическими анальгетиками

## *Детоксикация организма*

- Промывание желудка
- 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* – **этимизол** (2-4 мл 1,5 % р-ра в/м или в/в 1-2 раза в день), **кофеин** (10 % р-р – 2 мл), **кордиамин** (2 мл).