

# ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

**Опий: греч. opos – сок**

**Анальгезия: греч. *an* – отрицание,  
*algos* – боль**

# БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

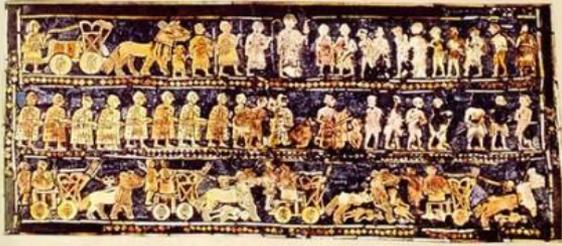
**Соматогенная боль – перелом, растяжение, разрыв тканей, ожог, инфаркт миокарда, опухоль, спазм гладкой мускулатуры, перитонит**

# **БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ**

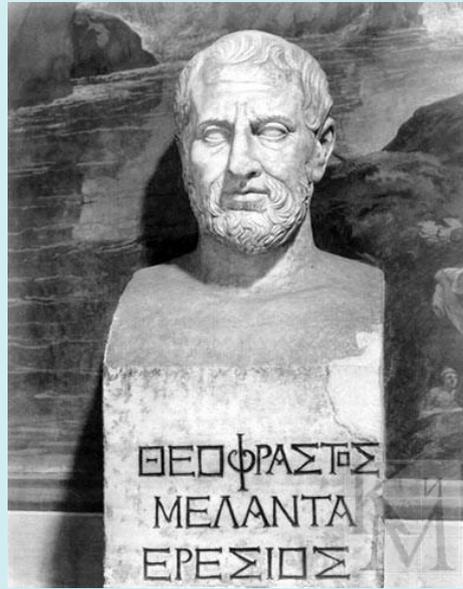
**Нейропатическая центральная и периферическая боль – постинсультная, диабетическая и алкогольная нейропатия, постгерпетическая ганглионейропатия, невралгия тройничного и языкоглоточного нервов, фантомно-болевого синдром, таламическая боль, каузалгия**

# БОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

**Психогенная боль – боль  
при стрессе, депрессии,  
тревожных расстройствах**



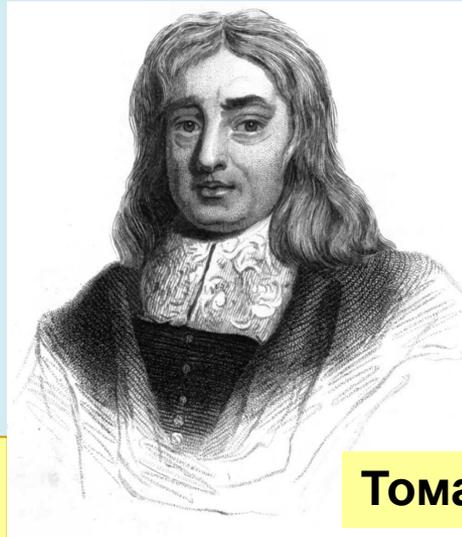
**Шумер (IV тысячелетие до нашей эры)**



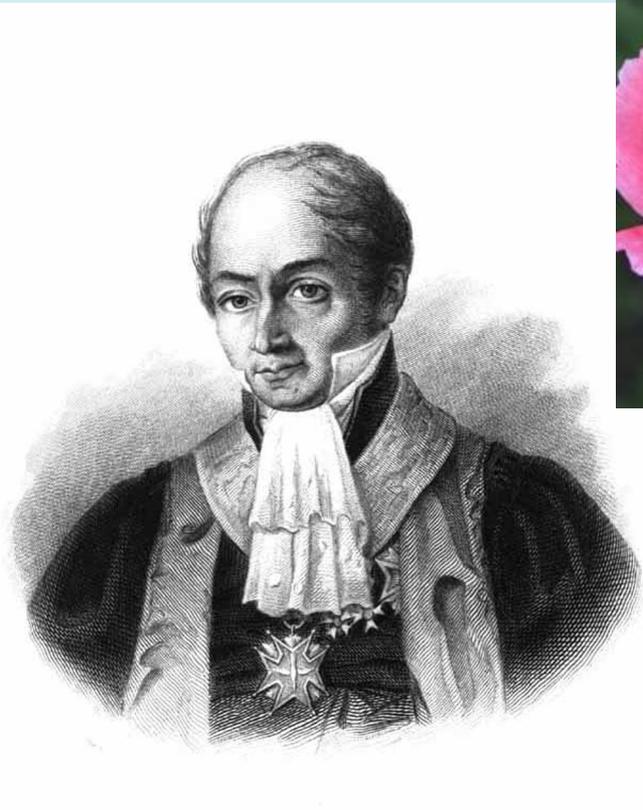
**Теофраст (372–287 до н. э.)**



**Парацельс (1493–1541)**



**Томас Сиденхем (1624–1689)**



**Вильгельм Сертюрнер – немецкий провизор (Ганновер), в 1806 г. выделил из опия алкалоид морфин**



**Вильгельм  
Сертурнер**



**МАК ШОТВОРНЫЙ  
PAPAVER SOMNIFERUM L.**



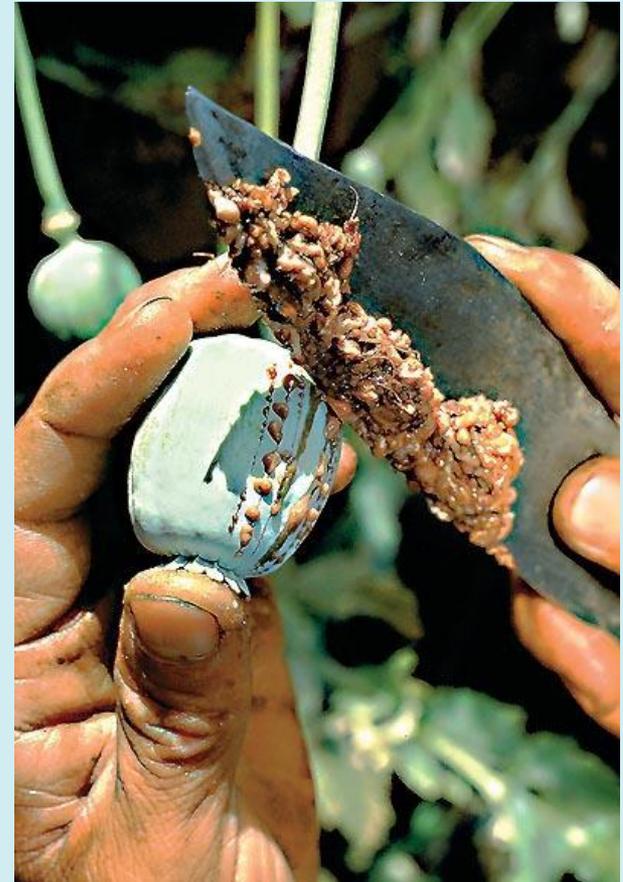
# АЛКАЛОИДЫ ОПИЯ

ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНАНТРЕНА

АНАЛЬГЕТИКИ

МОРФИН (10%)

МЕТИЛМОРФИН  
(КОДЕИН, 0,5%)



# АЛКАЛОИДЫ ОПИЯ

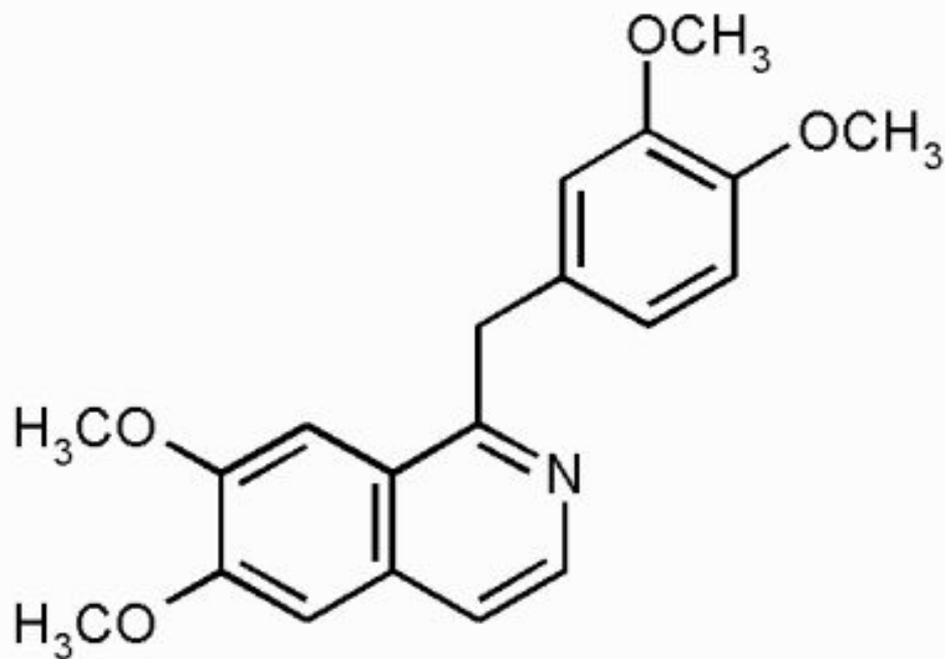
ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

МИОТРОПНЫЕ СПАЗМОЛИТИКИ

ПАПАВЕРИН (1%)

НОСКАПИН (6%)

ЛАУДАНОЗИН



# НОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

**Воспринимает, проводит болевые потенциалы и формирует реакции на боль (отрицательные эмоции, рефлекторные изменения функций внутренних органов, безусловные двигательные рефлексy, волевые усилия для устранения болевого воздействия)**

# **Специфический (неоспиналоталамический) путь**

**Путь малонейронный (4 нейрона), быстрый, проводит пороговую дискриминационную (различимую по модальности – колющую, режущую), точно локализованную эпикритическая боль**

# **Специфический (неоспиноталамический) путь**

**Высокопороговые специфические ноцицепторы  
(преимущественно механо- и терморцепторы)**

**Быстропроводящие миелинизированные  
афферентные волокна Аδ**

**Задние рога спинного мозга**

**Контралатеральный спиноталамический тракт**

**Специфические вентробазальные ядра таламуса**

**Соматосенсорная кора**

# **Неспецифический (палеоспиналамический) путь**

**Коллатерали к ретикулярной  
формации продолговатого и среднего  
мозга, лимбической системе,  
гипоталамусу**

**Путь многонейронный (за счет  
коллатералей), медленный, проводит  
пороговую и подпороговую плохо  
локализованную, диффузную жгучую  
протопатическую боль**

# Неспецифический (палеоспиналамический) путь

Низкопороговые полимодальные ноцицепторы  
(преимущественно хеморецепторы)

Медленнопроводящие немиелинизированные  
афферентные волокна C

Задние рога спинного мозга

Контралатеральные спиноретикулярный  
и спиномезэнцефалический тракты

Интраламинарные ядра таламуса

Кора лобной доли

# **Неспецифический (палеоспиноталамический) путь**

**Боль слегка отсрочена вначале, но  
продолжается уже после  
прекращения патогенного воздействия**

**Пространственная и временная  
суммация подпороговых раздражений  
происходит в ядрах таламуса**

# МЕДИАТОРЫ БОЛИ

МЕДИАТОРЫ СПЕЦИФИЧЕСКОГО И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ПУТЕЙ

ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА  
ПРИ УЧАСТИИ РЕЦЕПТОРОВ *AMPA*, *NMDA*,  
КАИНАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И  
МЕТАБОТРОПНЫХ РЕЦЕПТОРОВ *GLUR1* И *GLUR2*

МЕДИАТОРЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ПУТИ

ТАХИКИНИНЫ (СУБСТАНЦИЯ *P*, НЕЙРОКИНИН *A*)

ХОЛЕЦИСТОКИНИН

КАЛЬЦИТОНИН-ГЕНСВЯЗАННЫЙ ПЕПТИД

# **АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА**

**Нарушает восприятие боли,  
проведение болевых потенциалов,  
ослабляет реакции на боль**

**ОПИОИДНАЯ АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА**

**СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКАЯ  
АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА**

# АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

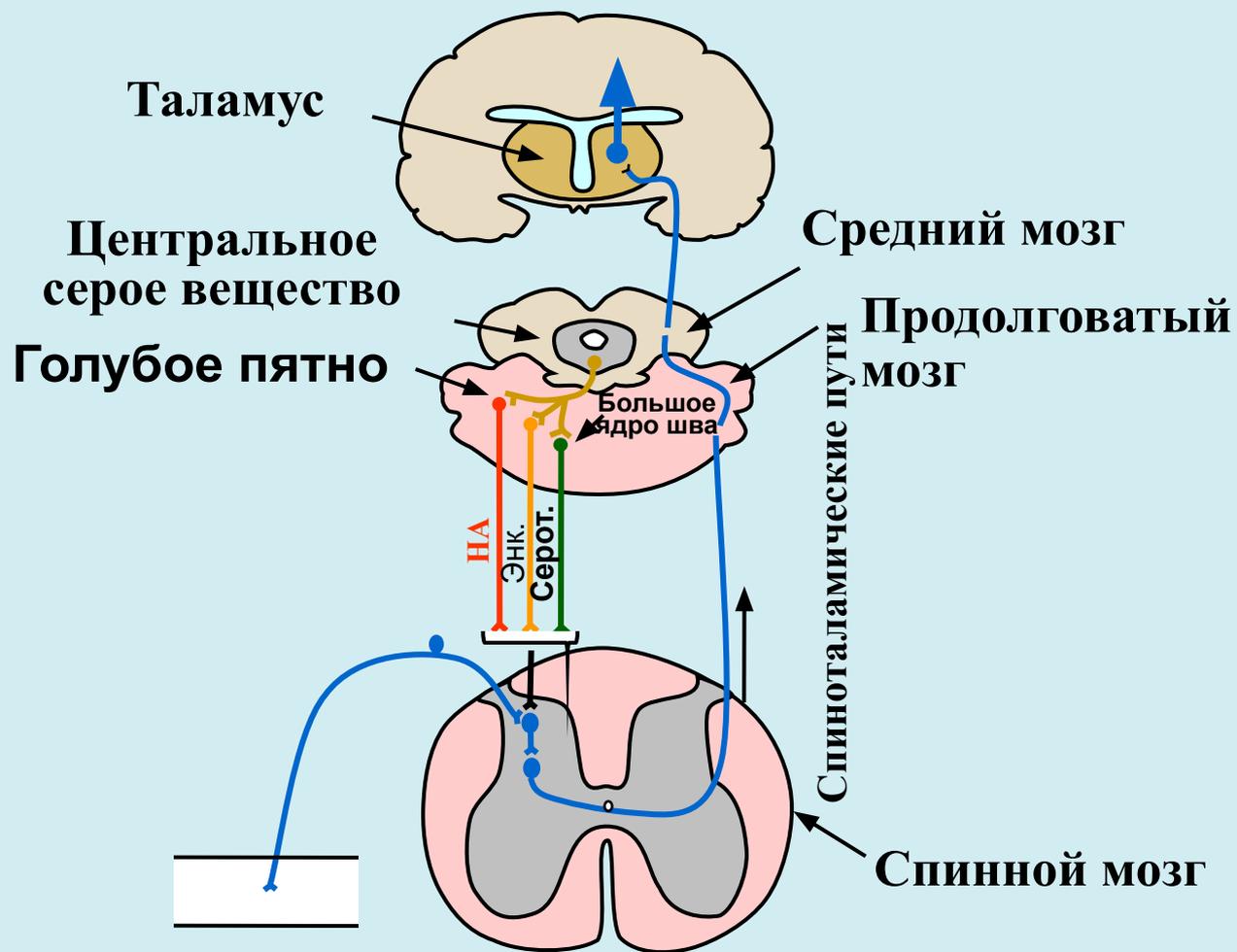
**ГАМК-ЕРГИЧЕСКАЯ АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ  
СИСТЕМА – ГАМК, РЕЦЕПТОРЫ ГАМК<sub>А</sub> И ГАМК<sub>В</sub>**

**КАННАБИОИДНАЯ АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ  
СИСТЕМА – ЭНДОКАННАБИОИДЫ  
(ПРОИЗВОДНЫЕ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ  
– АНАНДАМИД, 2-АРАХИДОНИЛГЛИЦЕРОЛ),  
КАННАБИОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ CB<sub>1</sub>**

# **ОПИОИДНАЯ АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА**

**Нейроны центрального серого  
вещества среднего мозга, большого  
ядра шва, гигантоклеточного и  
парагигантоклеточного ядер  
ретикулярной формации  
продолговатого мозга**

# ОПИОИДНАЯ АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА



# **ОПИОИДНАЯ АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА**

**ПРЕДШЕСТВЕННИКИ  
ЭНДОГЕННЫХ ОПИОИДОВ**

**ПРООПИОМЕЛАНКОРТИН**

**ПРОЭНКЕФАЛИН А**

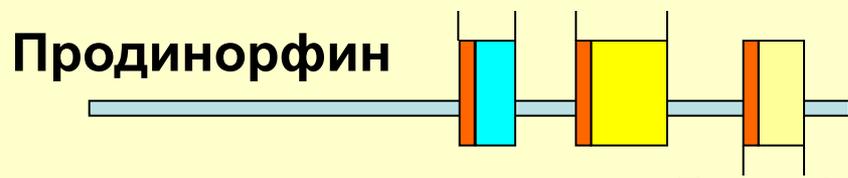
**ПРОЭНКЕФАЛИН В (ПРОДИНОРФИН)**

**ПРОНОЦИЦЕПТИН**

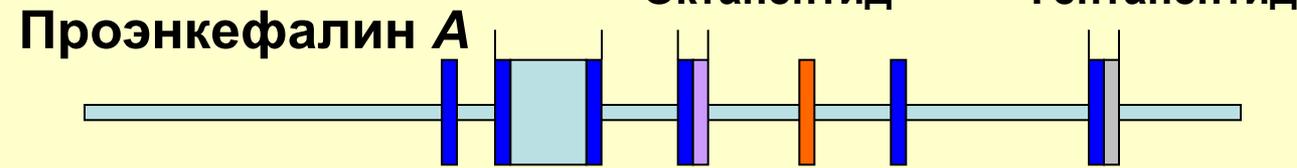
# ПРЕДШЕСТВЕННИКИ ЭНДОГЕННЫХ ОПИОИДОВ



$\alpha$ -Неоэндофин Динорфин А

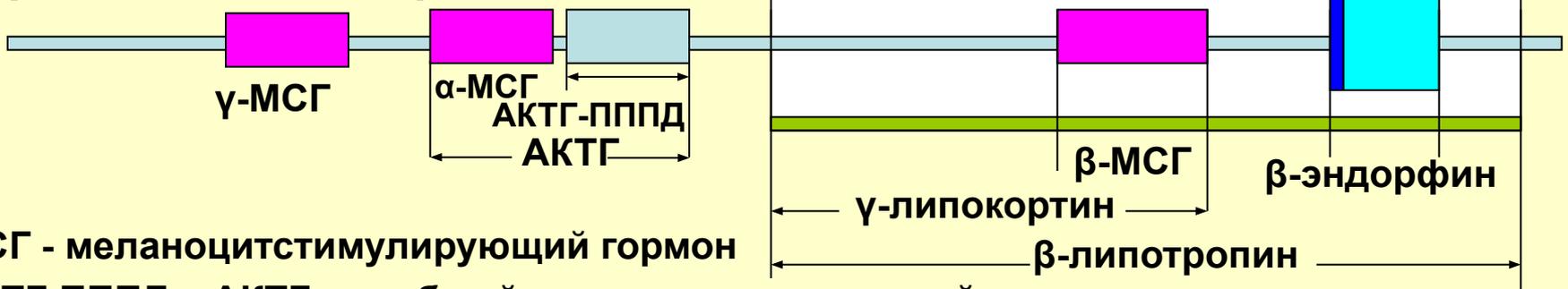


Пептид F Динорфин В  
Октапептид



Гептапептид

Проопиомеланокортин



МСГ - меланоцитстимулирующий гормон

АКТГ-ПППД – АКТГ-подобный пептид промежуточной доли

ЛЕЙ-ЭНКЕФАЛИН  
Тир-Гли-Гли-Фен-Лей

МЕТ-ЭНКЕФАЛИН  
Тир-Гли-Гли-Фен-Мет

# Эндогенные опиоидные пептиды

## ПЕНТАПЕПТИДЫ

**ЛЕЙ-ЭНКЕФАЛИН**

**ТИРОЗИН-ГЛИЦИН-ГЛИЦИН-ФЕНИЛАЛАНИН-ЛЕЙЦИН**

**МЕТ-ЭНКЕФАЛИН**

**ТИРОЗИН-ГЛИЦИН-ГЛИЦИН-ФЕНИЛАЛАНИН-МЕТИОНИН**

# Эндогенные опиоидные пептиды ПОЛИПЕПТИДЫ

**ДИНОРФИН А**

17 АМИНОКИСЛОТ, ВКЛЮЧАЯ ЛЕЙ-ЭНКЕФАЛИН

**ДИНОРФИН В**

13 АМИНОКИСЛОТ, ВКЛЮЧАЯ ЛЕЙ-ЭНКЕФАЛИН

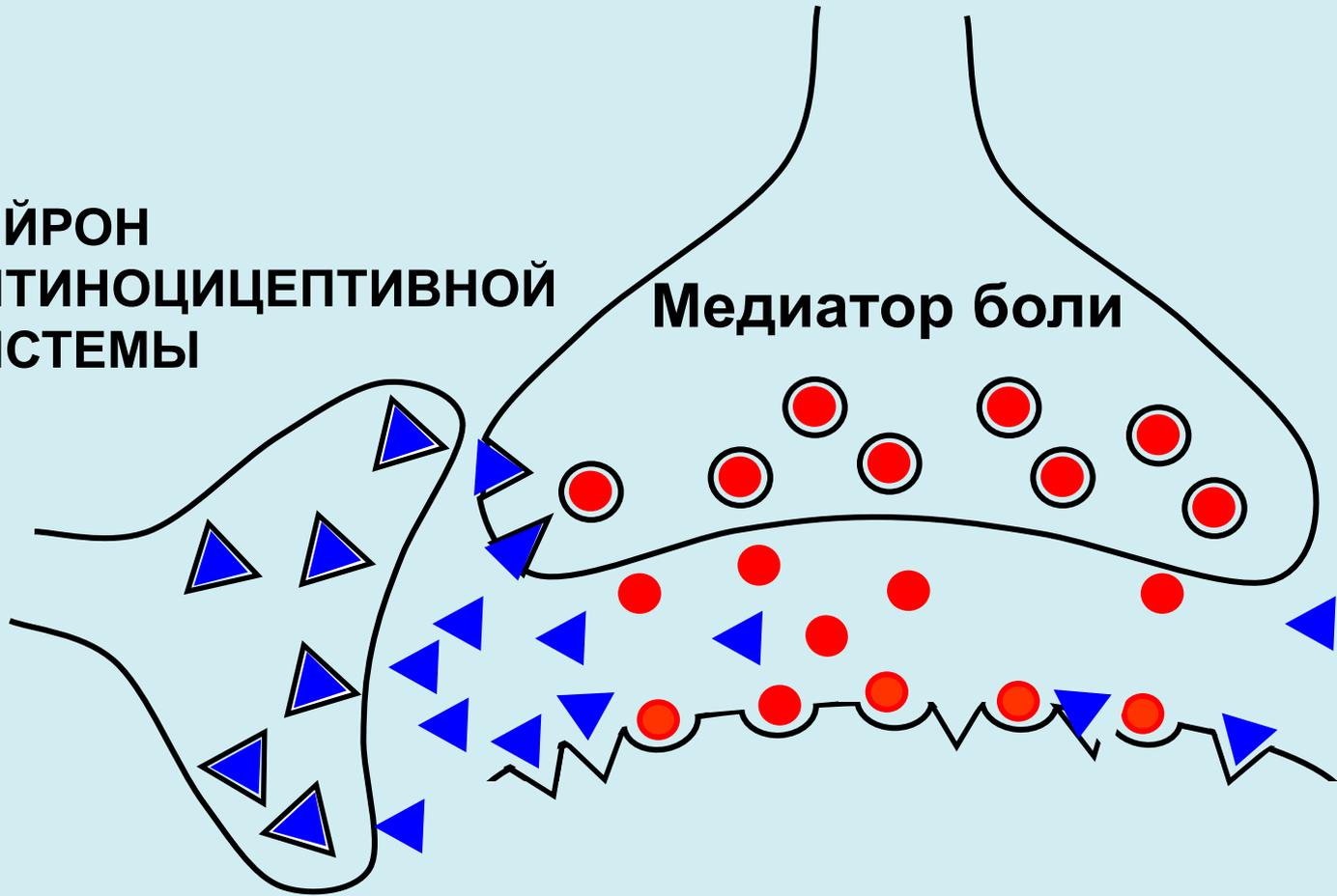
**β-ЭНДОРФИН**

31 АМИНОКИСЛОТА, ВКЛЮЧАЯ МЕТ-ЭНКЕФАЛИН

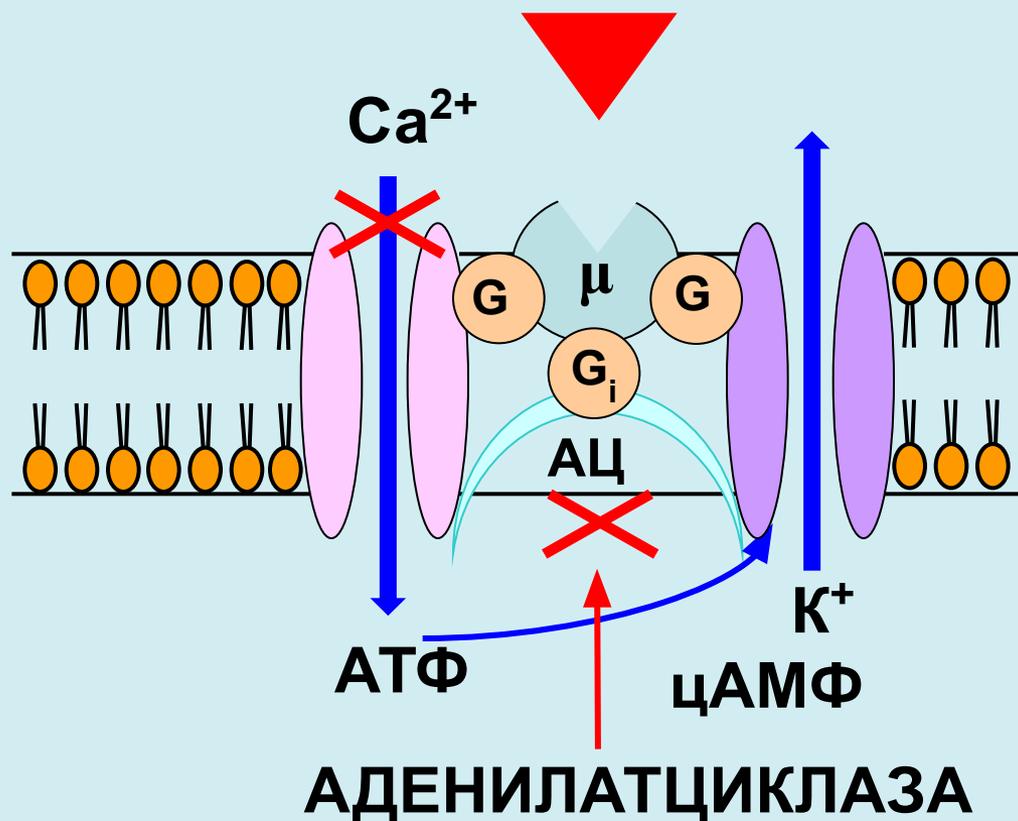
**НЕЙРОН  
НОЦИЦЕПТИВНОЙ  
СИСТЕМЫ**

**НЕЙРОН  
АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ  
СИСТЕМЫ**

**Медиатор боли**



# ОПИОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ



# ОПИОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ $\mu$

- Спинальная и супраспинальная анальгезия
- Седативный эффект
- Эйфория, лекарственная зависимость
- Гипотермия
- Регуляция обучения, памяти, аппетита
- Сужение зрачков
- Угнетение дыхательного центра
- Спазм гладких мышц

# ОПИОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ К

- Спинальная и в меньшей степени супраспинальная анальгезия
- Психотомиметический эффект
- Питъевая и пищевая мотивации
- Угнетение дыхательного центра
- Повышение диуреза
- Спазм гладких мышц

# ОПИОИДНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ $\delta$

- Спинальная и супраспинальная анальгезия
- Регуляция познавательной деятельности, настроения, обоняния, двигательной активности
- Гипотермия
- Угнетение дыхательного центра
- Центральное гипотензивное действие

# ОПИОИДОПОДОБНЫЕ (ОРФАНОВЫЕ) РЕЦЕПТОРЫ *ORL1*

**ЭНДОГЕННЫЙ ЛИГАНД – ОРФАНИН FQ  
(НОЦИЦЕПТИН, 17 АМИНОКИСЛОТ)**

- Уменьшают боль и восприимчивость к стрессу
- Участвуют в формировании памяти и обучении

# **ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ**

**АНАЛЬГЕТИКИ – ПОЛНЫЕ АГОНИСТЫ  
(преимущественно опиоидных рецепторов  $\mu$ )**

**АНАЛЬГЕТИКИ С КОМБИНИРОВАННЫМ ДЕЙСТВИЕМ**  
Частичные (парциальные) агонисты или антагонисты опиоидных рецепторов  $\mu$  со свойствами агонистов или антагонистов опиоидных рецепторов  $\kappa$  (слабее угнетают дыхательный центр и суживают зрачки, обладают меньшим наркотическим потенциалом)

# ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

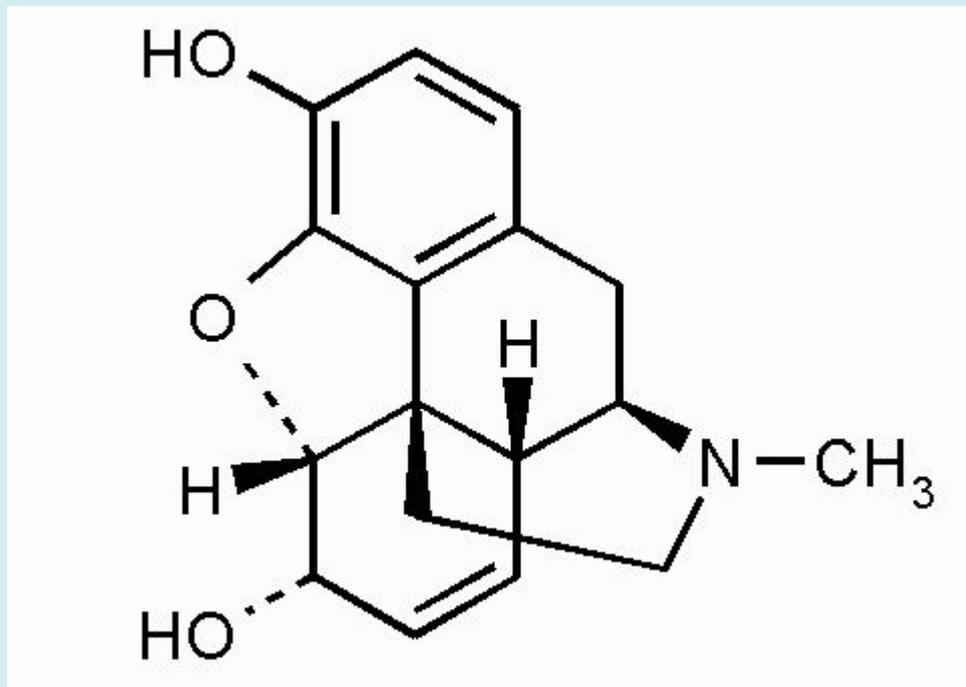
## ПОЛНЫЕ АГОНИСТЫ

### *Производные фенантрена*

(агонисты опиоидных рецепторов  $\mu$  и  $\kappa$ )

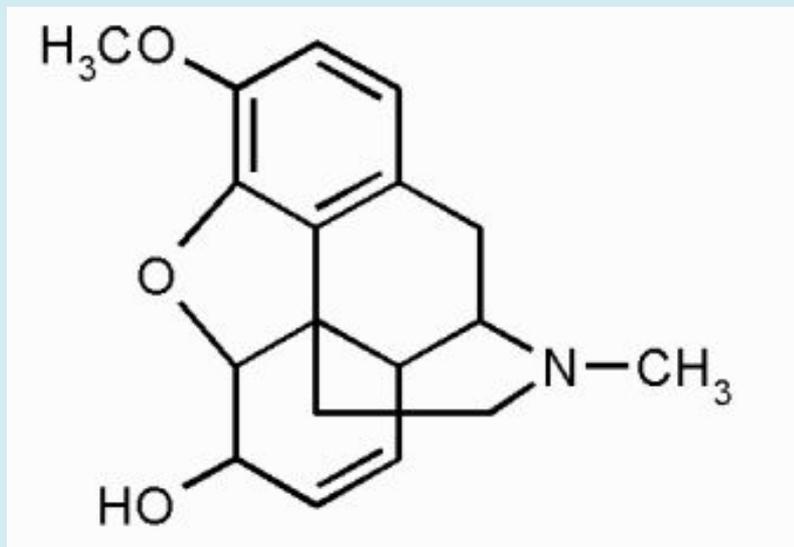
- **МОРФИН**
- **МЕТИЛМОРФИН (КОДЕИН)** – как анальгетик слабее морфина в 5–7 раз
- **ЭТИЛМОРФИН (ДИОНИН)** – как анальгетик равен морфину

# ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНАНТРЕНА

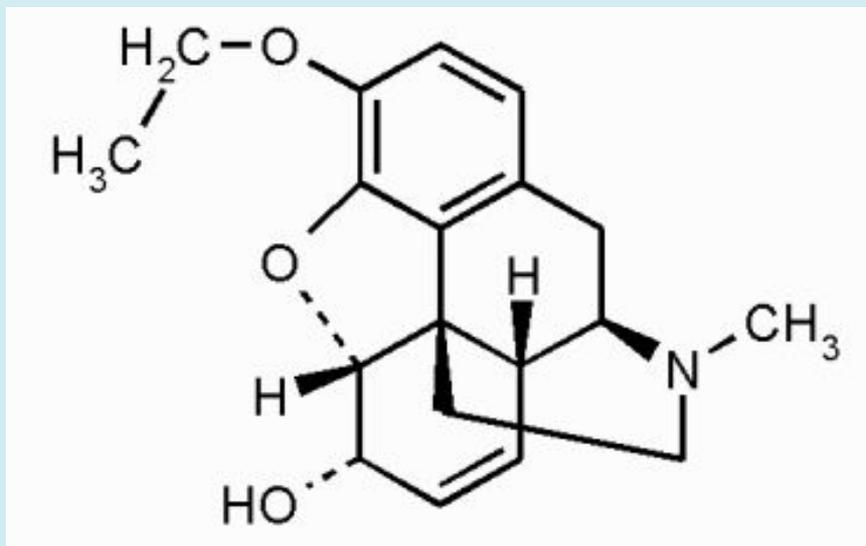


**МОРФИН**

# ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНАНТРЕНА



**МЕТИЛМОРФИН  
(КОДЕИН)**



**ЭТИЛМОРФИН  
(ДИОНИН)**

# ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

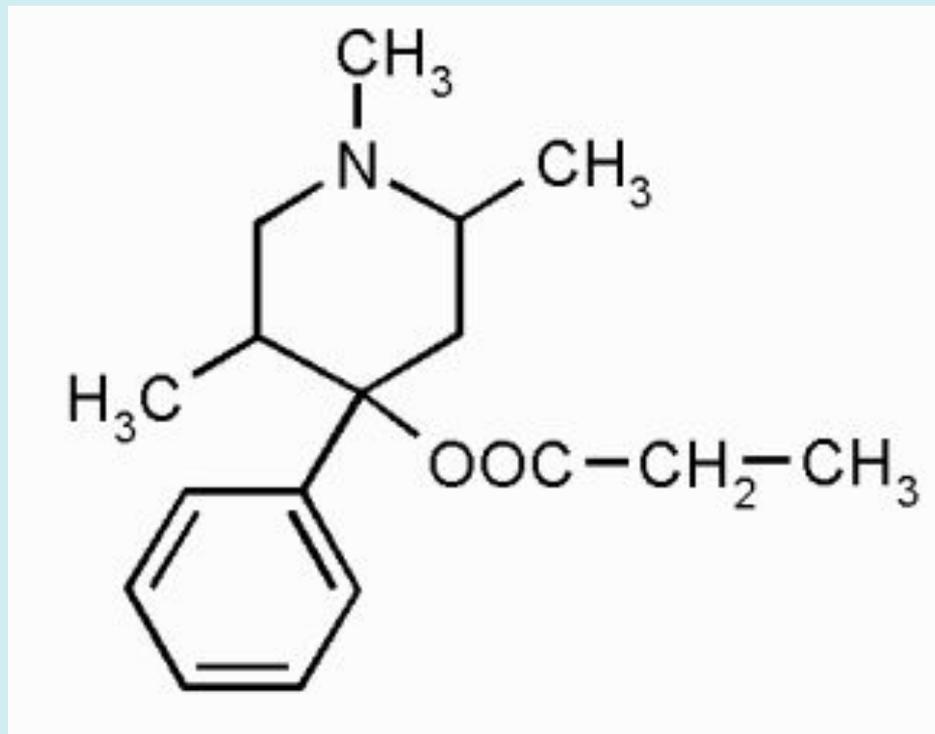
## ПОЛНЫЕ АГОНИСТЫ

### *ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА*

(агонисты опиоидных рецепторов  $\mu$ )

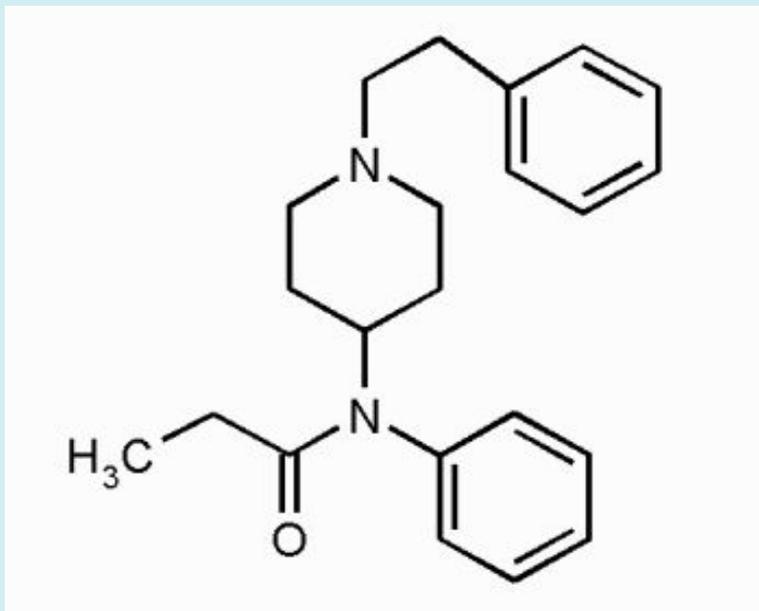
- **ТРИМЕПЕРИДИН (ПРОМЕДОЛ)** – слабее морфина в 3–4 раза
- **ФЕНТАНИЛ** – сильнее морфина в 100–300 раз
- **РЕМИФЕНТАНИЛ (УЛТИВА)** – сильнее морфина в 100–300 раз
- **ПИРИТРАМИД (ДИПИДОЛОР)** – как анальгетик равен морфину
- **ПРОСИДОЛ** – слабее морфина в 3–4 раза

# ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА

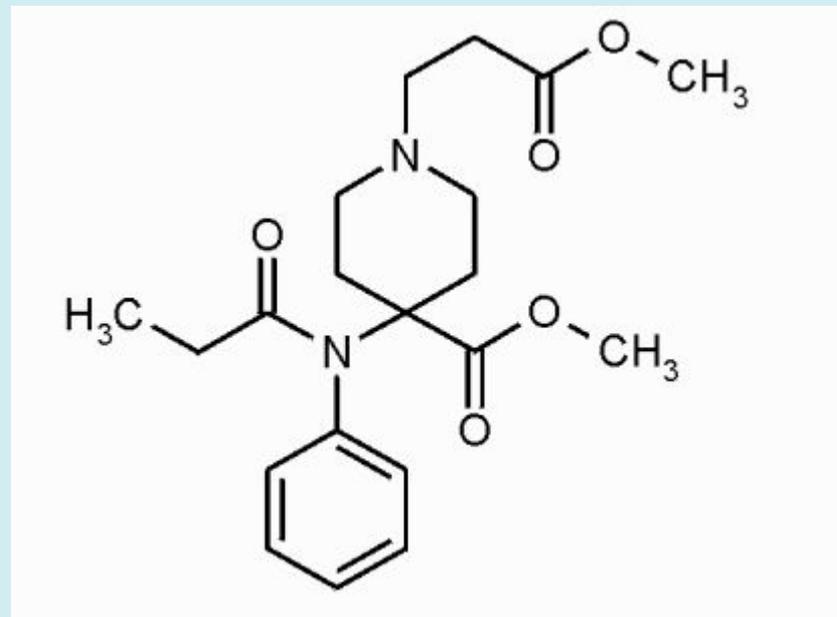


**ТРИМЕПЕРИДИН  
(ПРОМЕДОЛ)**

# ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА



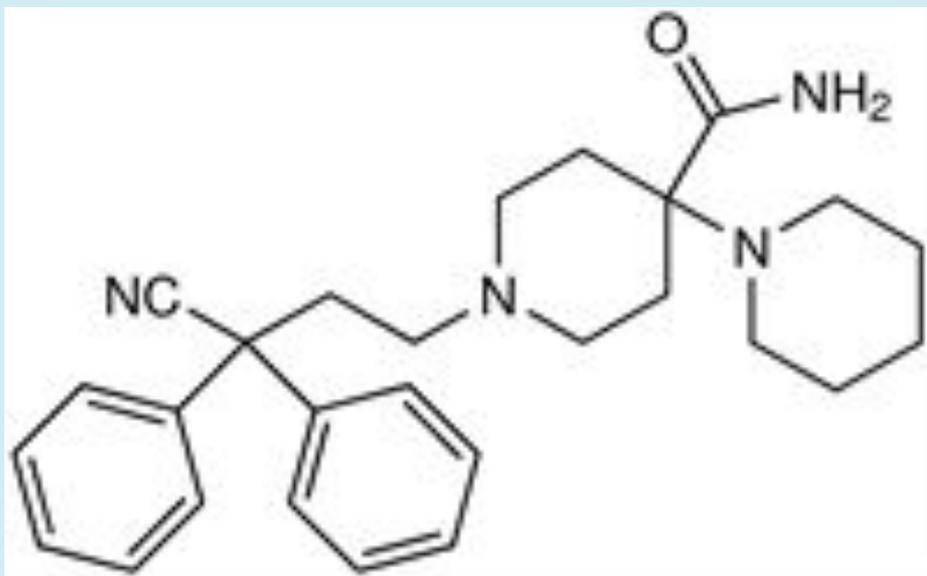
**ФЕНТАНИЛ**



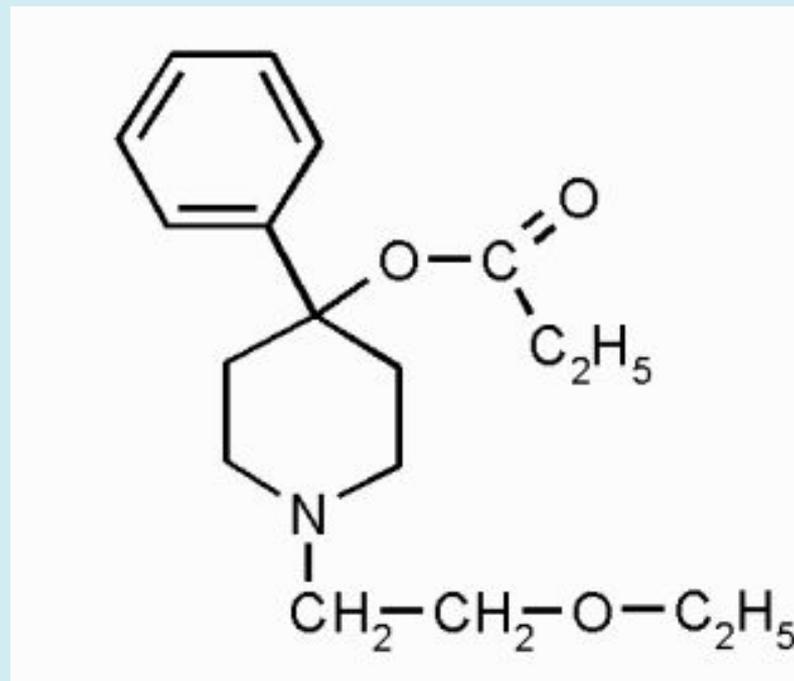
**РЕМИФЕНТАНИЛ  
(УЛТИВА)**

**Ремифентанил гидролизруется  
неспецифическими эстеразами эритроцитов**

# ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА



**ПИРИТРАМИД  
(ДИПИДОЛОР)**



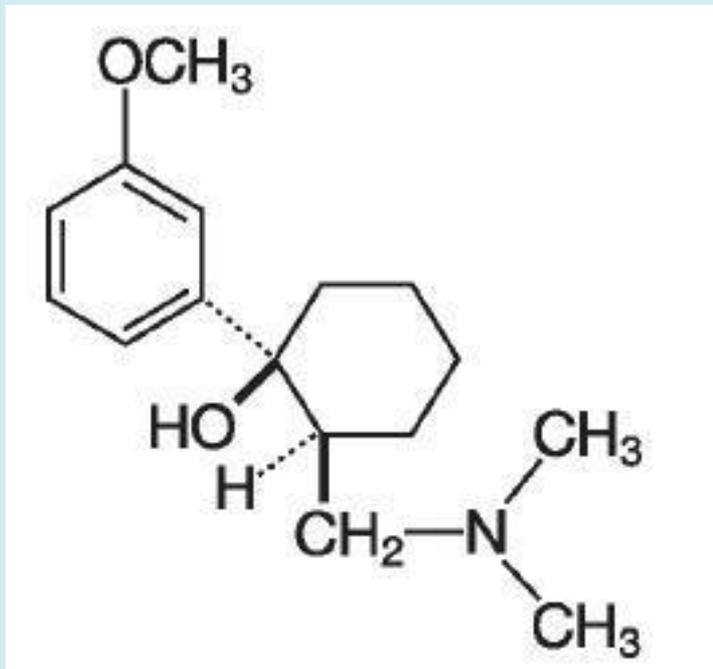
**ПРОСИДОЛ**

# ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

## ПОЛНЫЕ АГОНИСТЫ

*Производные циклогексанола*

(агонисты опиоидных рецепторов  $\mu$ )



**ТРАМАДОЛ (ТРАМАЛ)**

**СЛАБЕЕ МОРФИНА В 3–4 РАЗА**

# ТРАМАДОЛ

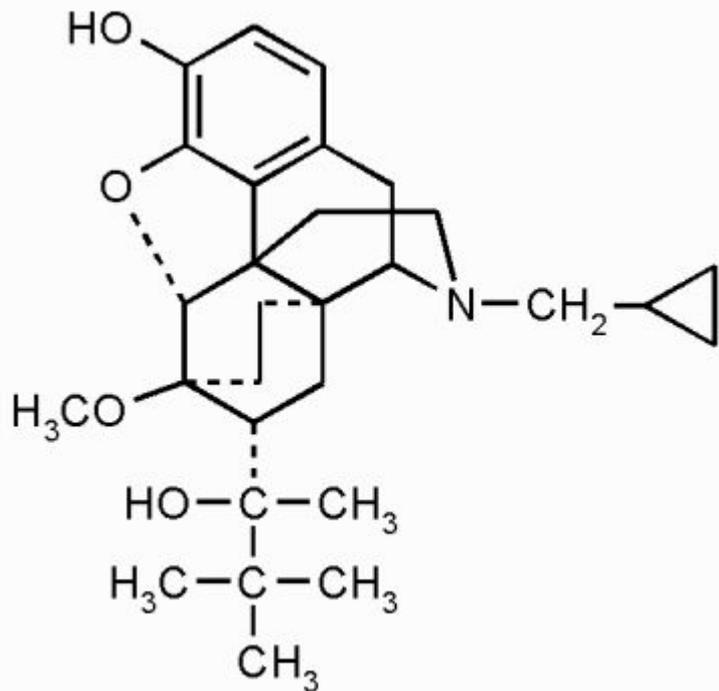
- Агонист опиоидных рецепторов  $\mu$
- Агонист  $\alpha_2$ -адренорецепторов
- Нарушает нейрональный захват серотонина и норадреналина
- Повышает выделение серотонина из пресинаптических окончаний
- Усиливает сегментарное и нисходящее серотонинергическое тормозящее влияние на передачу ноцицептивных потенциалов в задних рогах спинного мозга

# АНАЛЬГЕТИКИ С КОМБИНИРОВАННЫМ ДЕЙСТВИЕМ

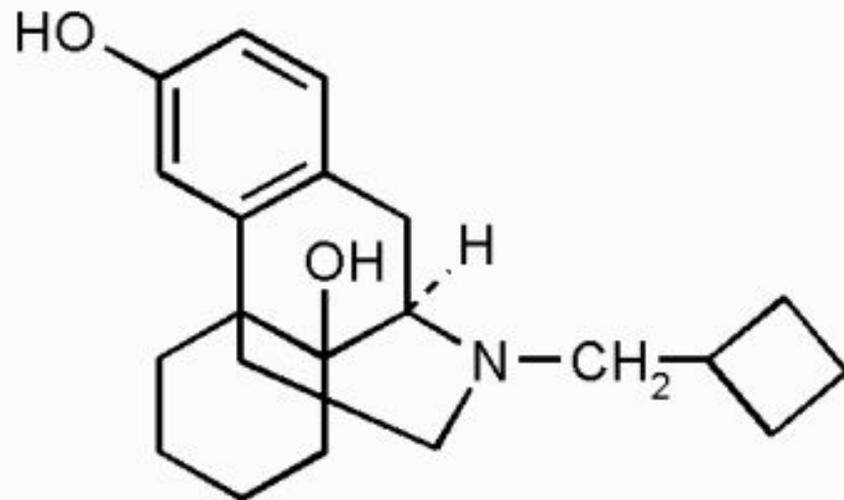
## *Производные фенантрена*

- **БУПРЕНОРФИН (НОРФИН)** – частичный агонист опиоидных рецепторов  $\mu$  и антагонист рецепторов  $\kappa$ , сильнее морфина в 25–50 раз
- **БУТОРФАНОЛ (МОРАДОЛ)** – антагонист опиоидных рецепторов  $\mu$  и агонист рецепторов  $\kappa$ , сильнее морфина в 5 раз
- **НАЛБУФИН (НУБАИН)** – антагонист опиоидных рецепторов  $\mu$  и агонист рецепторов  $\kappa$ , как анальгетик равен морфину

# ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНАНТРЕНА

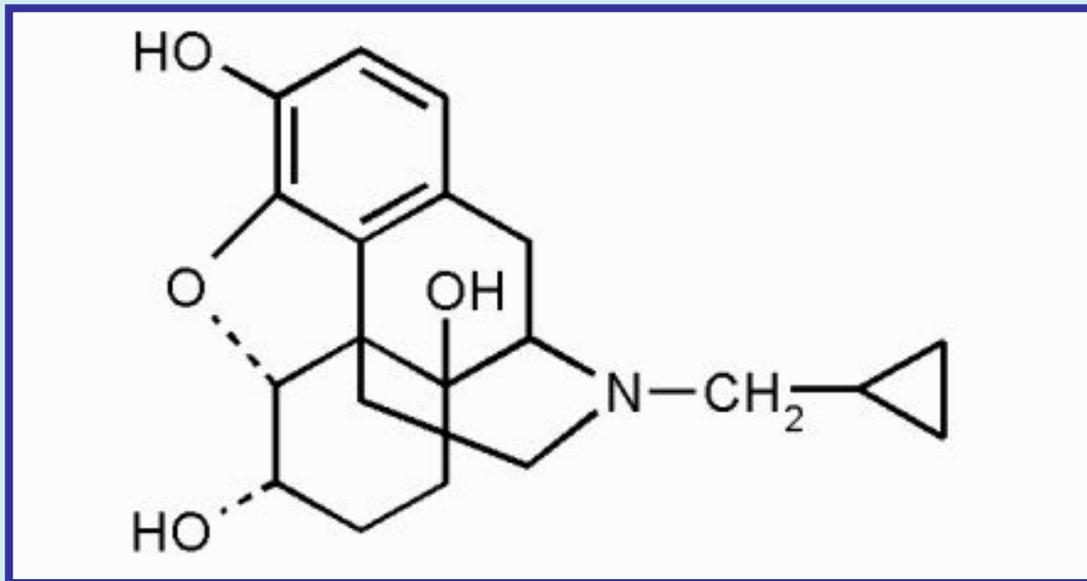


**БУПРЕНОРФИН**  
(НОРФИН)



**БУТОРФАНОЛ**  
(МОРАДОЛ)

# ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНАНТРЕНА

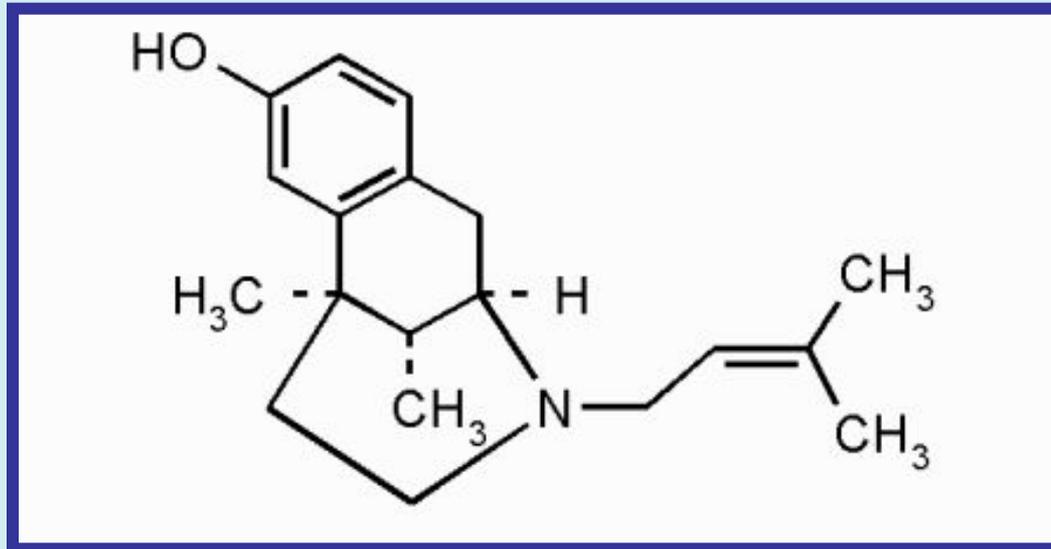


**НАЛБУФИН**  
(НУБАИН)

# АНАЛЬГЕТИКИ С КОМБИНИРОВАННЫМ ДЕЙСТВИЕМ

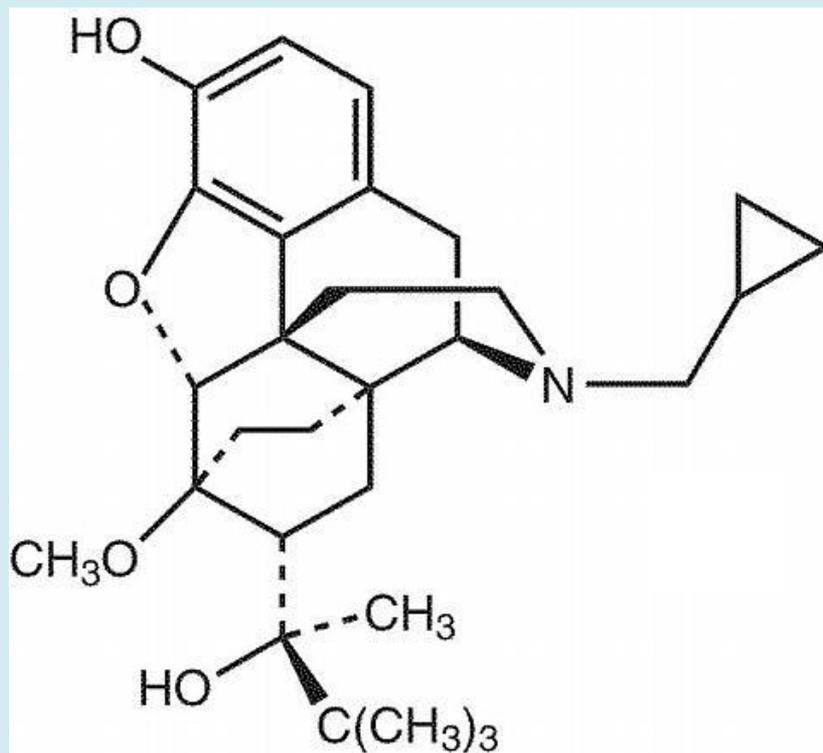
## *Производное бензоморфана*

**ПЕНТАЗОЦИН (ЛЕКСИР, ФОРТРАЛ) –  
антагонист или частичный агонист  
опиоидных рецепторов  $\mu$  и агонист  
рецепторов  $\kappa$ , слабее морфина в 3–4  
раза**

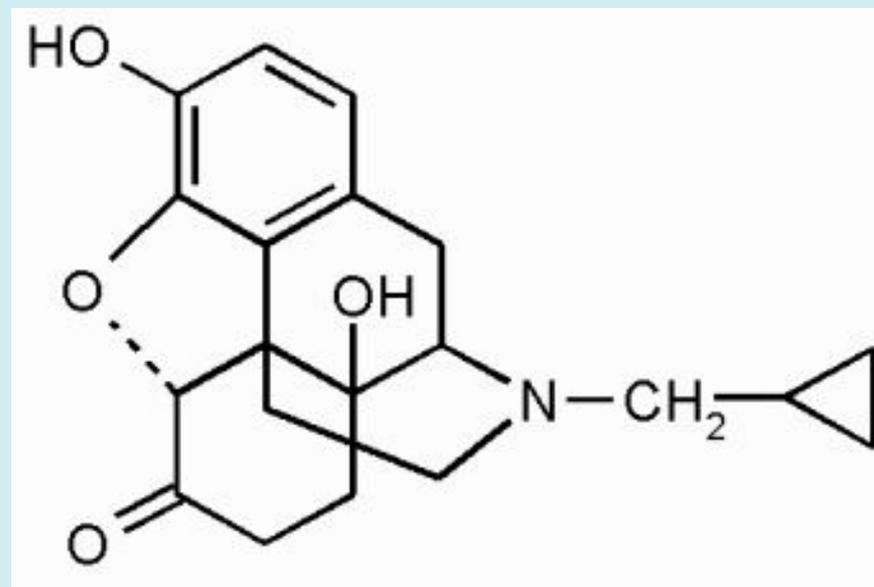


# АНТАГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ

## Производные фенантрена



**НАЛОКСОН**  
(НАРКАНТИ)



**НАЛТРЕКСОН**

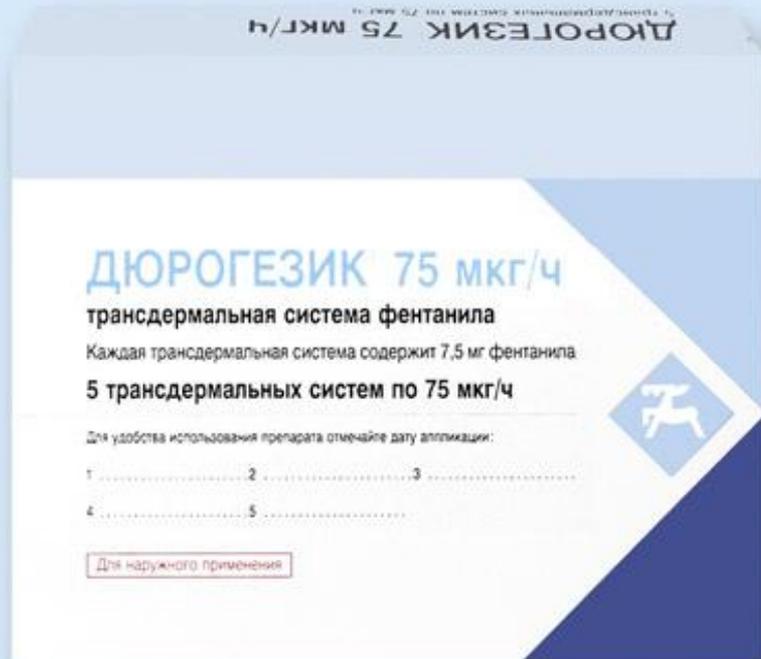
# **ЭФФЕКТЫ ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ**

- **Влияние на ЦНС**
  - Кора больших полушарий
  - Гипоталамус и железы внутренней секреции
  - Средний мозг
  - Продолговатый мозг
    - Дыхательный центр
    - Центр блуждающего нерва
    - Рвотный центр
    - Сосудодвигательный центр
  - Спинной мозг
- **Влияние на сердечно-сосудистую систему**
- **Влияние на органы с гладкой мускулатурой**

# ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ

- Острая боль (травмы, ожоги, инфаркт миокарда, почечная и печеночная колики, послеоперационная боль)
- Хроническая боль при онкологических и других тяжелых заболеваниях
- Нейролептаналгезия  
(фентанил + дроперидол)
- Атаралгезия (фентанил + диазепам)

# Скорость высвобождения фентанила



**25 МКГ/Ч**

**50 МКГ/Ч**

**75 МКГ/Ч**

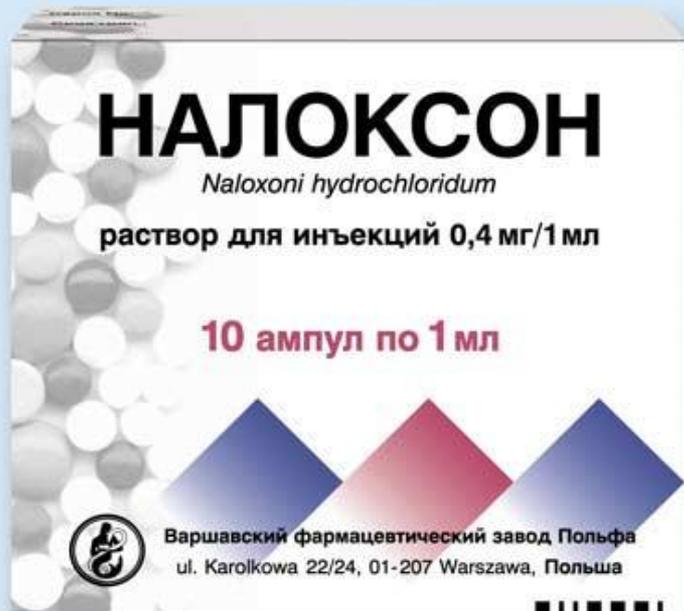
**100 МКГ/Ч**

**Продолжительность действия трансдермальной терапевтической системы 72 ч**





# ОСТРОЕ ОТРАВЛЕНИЕ ОПИОИДНЫМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ



- Химический антагонист – калия перманганат
- Физический антагонист – уголь активированный
- Физиологический прямой конкурентный антагонист – налоксон
- Физиологический непрямой или прямой неконкурентный антагонист – атропин

# **МОРФИНИЗМ**

## **МЕХАНИЗМЫ ЭЙФОРИИ**

- **Активация опиоидных рецепторов  $\mu$**
- **Освобождение дофамина в прилегающем ядре стриатума, участвующего в формировании положительных эмоций**
- **Угнетение голубого пятна среднего мозга**

# АБСТИНЕНТНЫЙ СИНДРОМ

- Усталость, раздражительность, инсомния, тревога, дисфория
- Спонтанная боль, атаксия, частое дыхание, гипертермия
- Зевота, тошнота, рвота, диарея
- Расширение зрачков
- Потливость, пилоэрекция («гусиная кожа»)
- Артериальная гипертензия

# МЕХАНИЗМЫ ПРИВЫКАНИЯ

- **Образование антител против опиоидных пептидов**
- **Уменьшение их выделения по принципу отрицательной обратной связи**
- **Фосфорилирование опиоидных рецепторов протеинкиназой C, интернализация в цитоплазму и протеолиз**
- **Активация рецепторов *NMDA* глутаминовой кислоты, вызывающих гипералгезию**

# BAYER

## PHARMACEUTICAL PRODUCTS.

We are now sending to Physicians throughout the United States literature and samples of

# ASPIRIN

The substitute for the Salicylates, agreeable of taste, free from unpleasant after-effects.

# HEROIN

The Sedative for Coughs,

## HEROIN HYDROCHLORIDE

Its water-soluble salt.

You will have call for them. Order a supply from your jobber.

Write for literature to

## FARBENFABRIKEN OF ELBERFELD CO.

40 Stone Street, New York,

SOLE AGENTS