



ТЕМА ЛЕКЦИИ
«АНАЛЬГЕТИКИ»

доцент Кадырова Д.М.

Алматы, 2017

□ **Боль** – это субъективное неприятное ощущение, вызванное угрозой повреждения или повреждением тканей, сопровождающееся изменением двигательной, вегетативной и эмоциональной сфер организма для защиты от повреждения.

□ **Виды боли:**

□ -физиологическая

□ - патологическая

□ - хроническая

□ - острая

□ -первичная

□ - вторичная

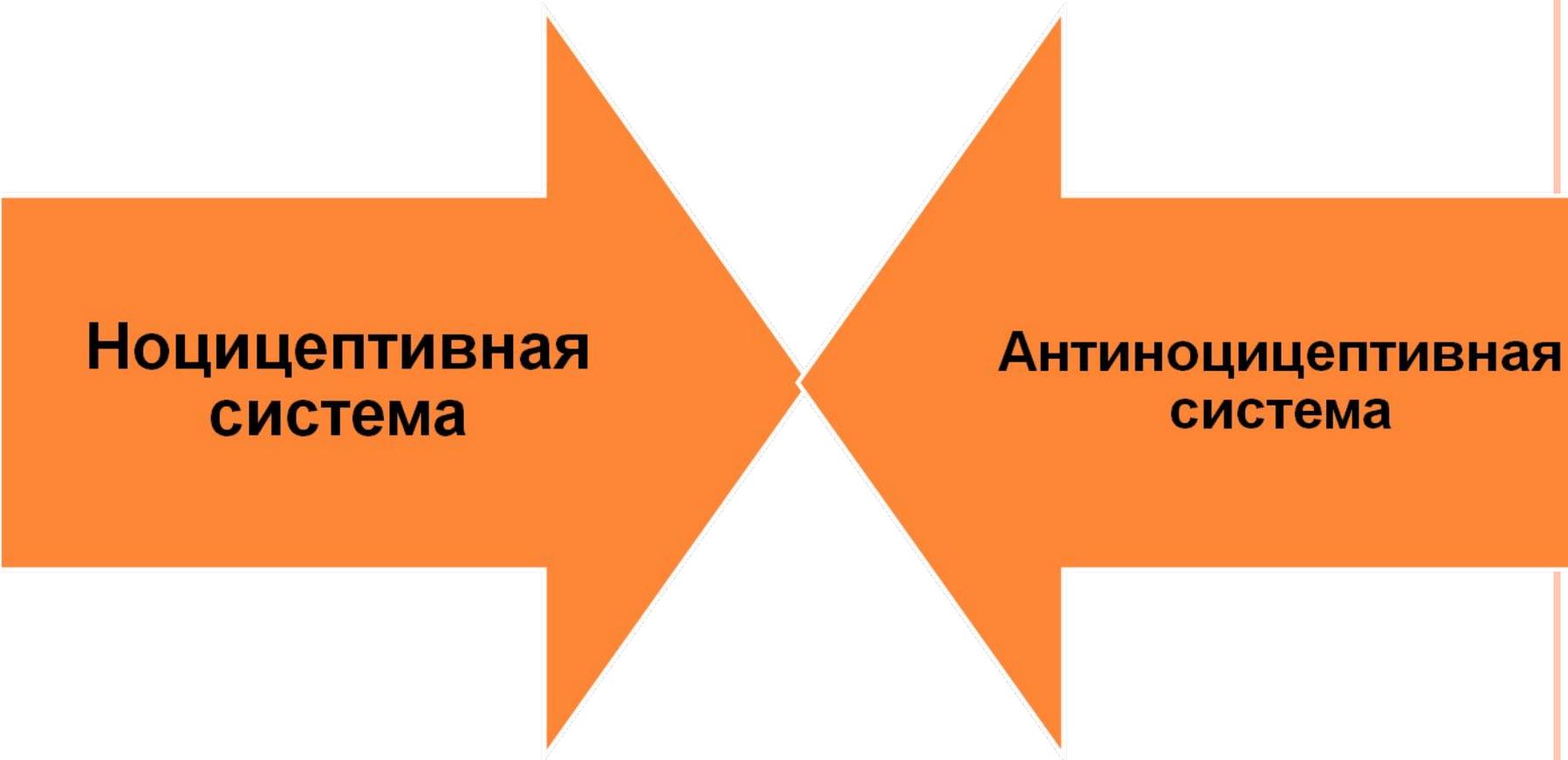


??????????



**Способность
организма
человека
испытывать
боль - его
достоинство
или
недостаток?**





**Ноцицептивная
система**

**Антиноцицептивная
система**



НОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

▣ *Рецепторный аппарат боли:*

Ноцицепторы (механоноцицепторы, термоноцицепторы и полимодальные ноцицепторы)

▣ *Центральный аппарат болевой рецепции:*

- ядра таламуса, гипоталамуса, ретикулярной формации, центральное серое вещество, кора большого мозга (соматосенсорную зону)
- **Медиаторы и модуляторы:** субстанция Р, кинины (брадикинин, калидин, энтеротоксин), гистамин, серотонин, простагландин Е6, нейротензин, соматостатин, тканевые метаболиты, ионы калия, водорода, продукты воспаления и т.п.





НОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

Ноцицепторы

Афферентные волокна

Нейроны задних рогов спинного мозга

Специфический болевой путь

Ядра продолговатого мозга

Вентральные ядра таламуса

Задняя центральная извилина коры головного мозга

Неспецифический болевой путь

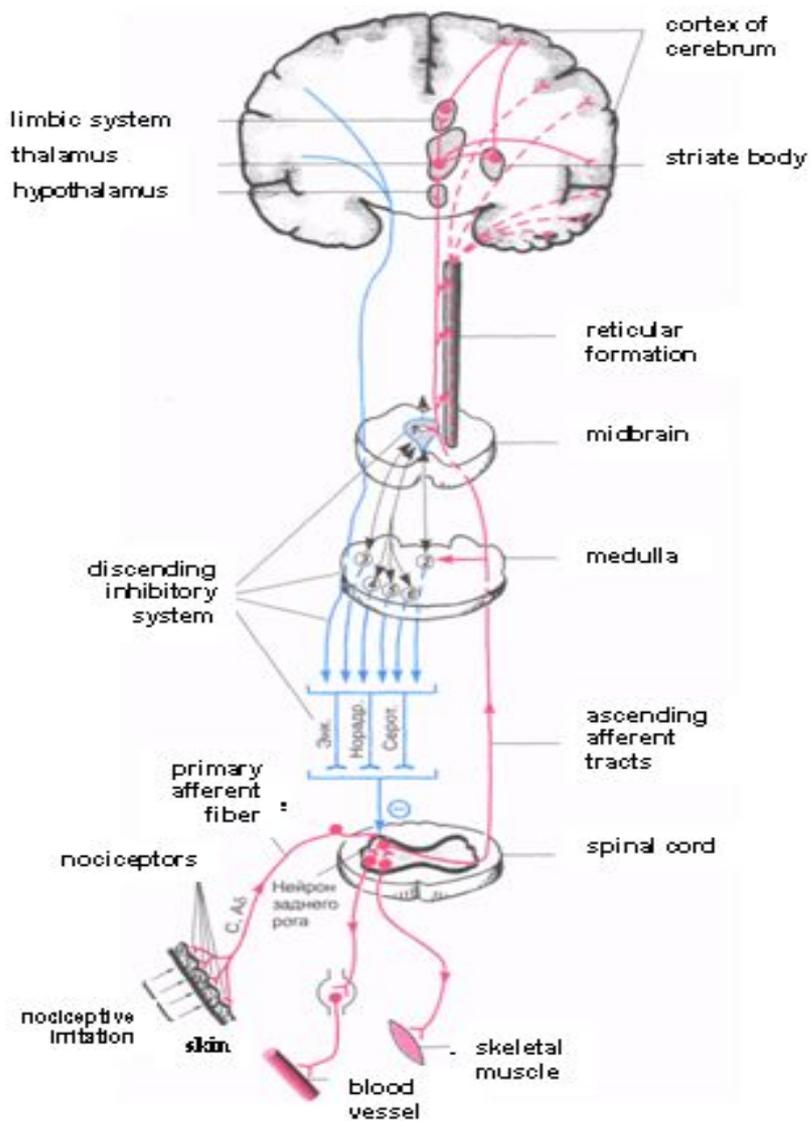
Ретикулярная формация

Гипоталамус, таламус

Верхняя лобная и теменная извилины коры головного мозга

<http://схемо.рф>

ПУТИ ПРОВЕДЕНИЯ БОЛИ



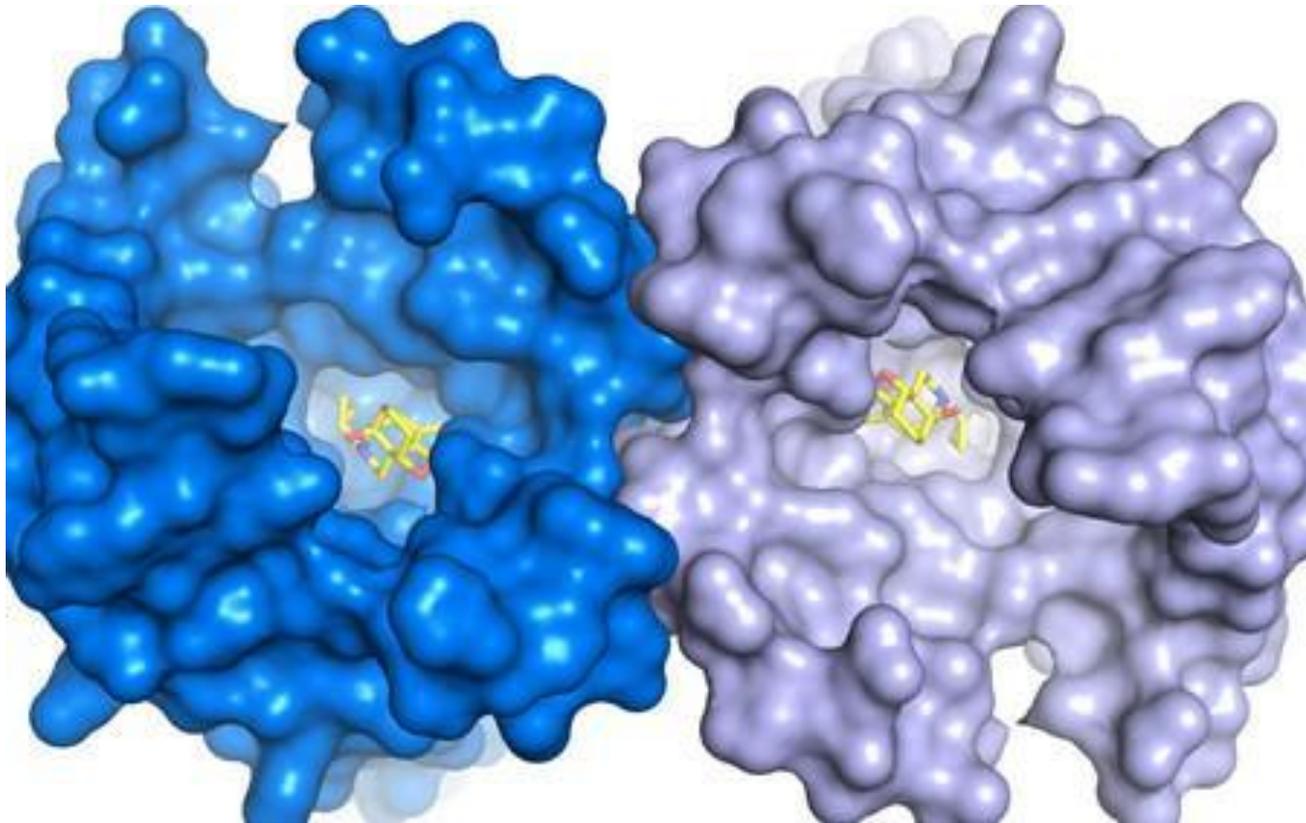
АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

- **1. Опиоидные (опиатные) рецепторы.**
- **2. В среднем мозге, мосту и промежуточном мозге располагаются нейроны, выделяющие эндогенные опиоиды (опиодергические нейроны) *Эндоопиоиды*:**
 - - энкефалин;
 - - эндорфин;
 - - динарфин.
- **3. *Неопиоидные пептиды*:**
 - нейротензин
 - серотонин
 - катехоламины (норадреналин, адреналин, дофамин)



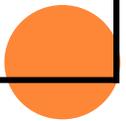
АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

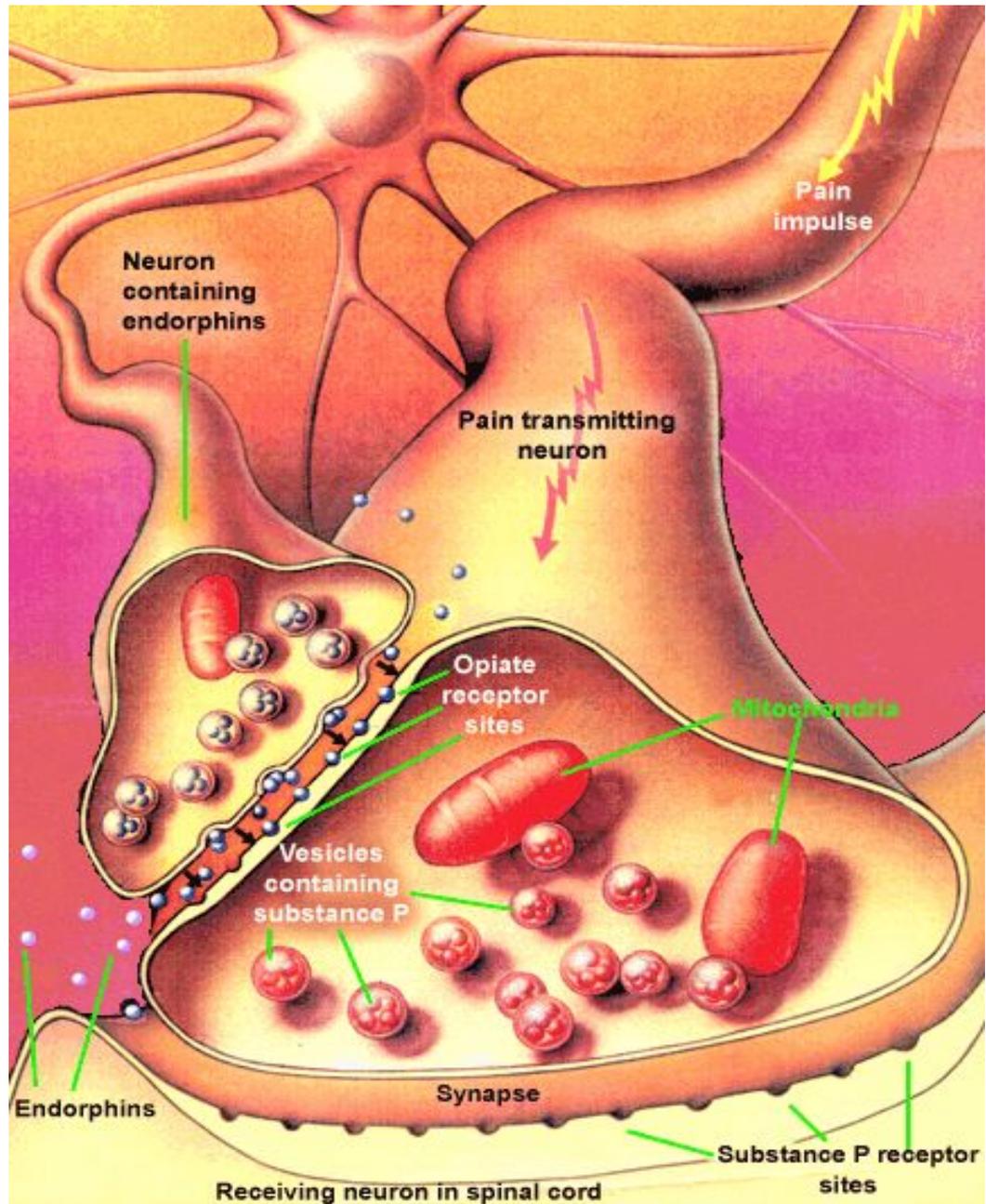
- ▣ **Опиоидные (опиатные) рецепторы.**



ТИПЫ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Тип рец-ра	Эндогенные лиганды	Эффекты возбуждения
μ-мю	эндорфины	Анальгезия, седативный, угнетение дыхания, миоз, зависимость, эйфория снижение моторики ЖКТ, брадикардия
Дельта	энкефалины	Анальгезия, угнетение дыхания, снижение моторики ЖКТ
Каппа	динорфины	Анальгезия, миоз седативный, дисфория,





АНАЛЬГЕТИКИ

- Анальгетиками называют лекарственные средства, при резорбтивном применении избирательно ослабляющие или устраняющие чувство боли, сохраняя при этом другие виды чувствительности и сознание.



КЛАССИФИКАЦИЯ АНАЛЬГЕТИКОВ

А. Средства преимущественно центрального действия

I. Опиоидные (наркотические) анальгетики

1. Агонисты:

морфин, промедол, фентанил, метадон, алфентанил, суфентанил, просидол

2. Агонист-антагонисты:

пентазоцин, буторфанол

3. Антагонисты: налоксон, налтрексон,
налмефен



II. Неопиоидные (ненаркотические) препараты с анальгетической активностью центрального действия

- ▣ **1. Ненаркотический анальгетик центрального действия, производное пара-аминофенола**

Парацетамол

- ▣ **2. Препараты разных фармакологических групп с анальгетической активностью центрального действия**

- антидепрессанты (имизин, amitриптилин)
- блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов (димедрол)
- закись азота
- ингибиторы кальциевых каналов (нимодипин, верапамил)
- противосудорожные средства (ламотриджин, дифенин, карбамазепин)
- альфа-адреномиметики (клофелин, гуанфацин)

III. Средства смешанного типа действия (с опиоидным и неопиоидным компонентом)

Трамадол



Б. Средства преимущественно периферического действия

□ 1. Производные салициловой кислоты

Ацетилсалициловая кислота

2. Производные пиразолона

Анальгин

3. Производные арилуксусной кислоты

Кеторолак

4. Производные фенилпропионовой кислоты

ибупрофен

и др.....



КЛАССИФИКАЦИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ (ИСТОЧНИК ПОЛУЧЕНИЯ)

1. Природные

1.1. Алколоиды – *Морфин Кодеин*

1.3. Новогаленовые препараты – *Оmnopон*

2. Полусинтетические средства – *Этилморфин*

3. Синтетические средства

Промедол Фентанил

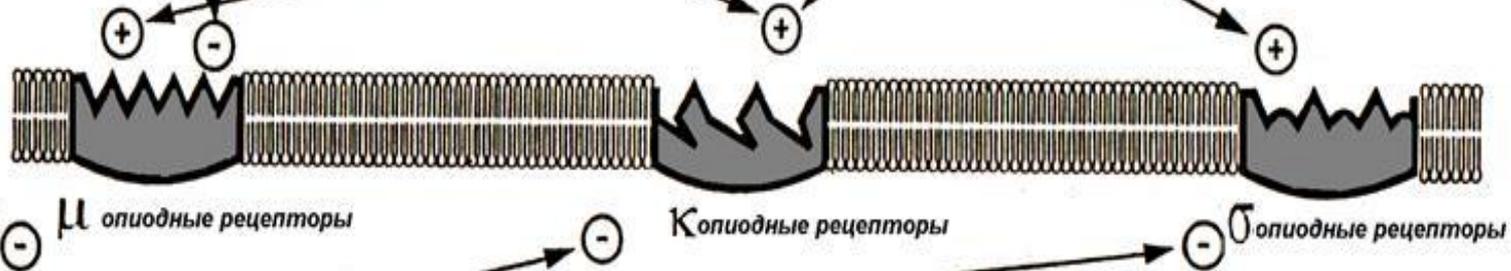
Просидол



А
Г
О
Н
И
С
Т
Ы

Пентазоцин

Морфин
Фентанил
Кодеин



А
Н
Т
А
Г
О
Н
И
С
Т
Ы

μ опиодные рецепторы

κ опиодные рецепторы

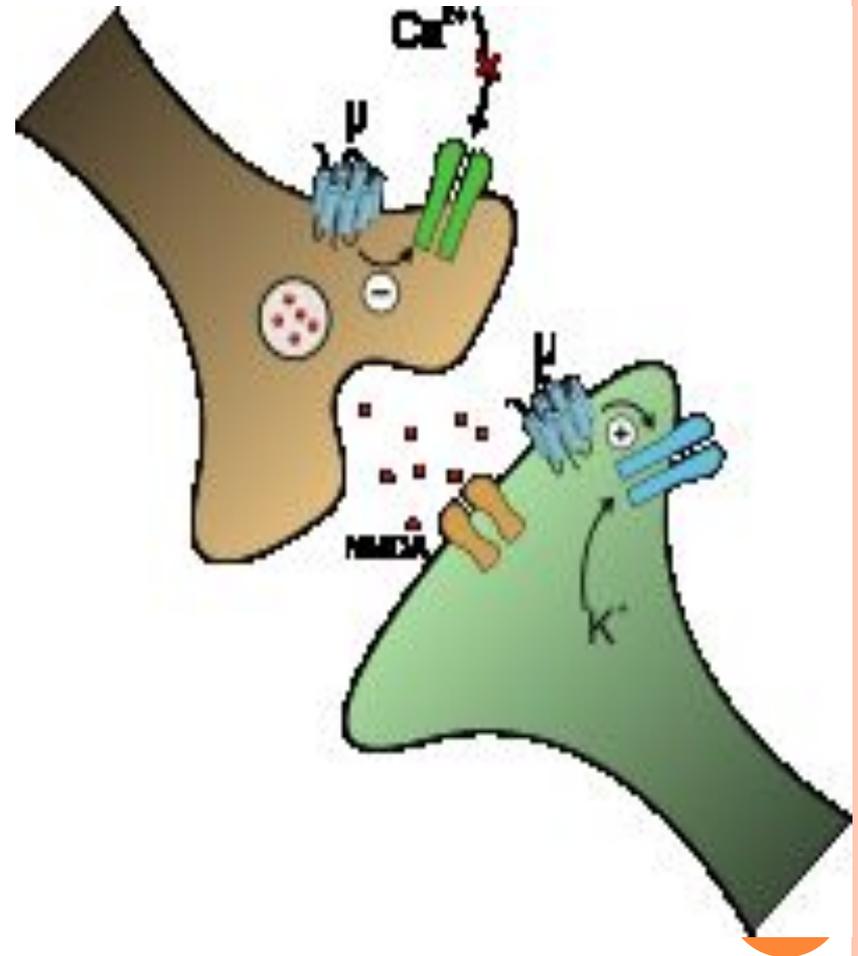
σ опиодные рецепторы

Налтрексон
Налоксон



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

1. НА понижают активность аденилатциклазы и синтез цАМФ;
2. Действуя через фосфолипазу, способствуют открыванию хемочувствительных K^+ -каналов; в результате активность Ca^{2+} -каналов снижается, поскольку она зависит и от количества цАМФ, и от потенциала на мембране. Количество входящего кальция падает, это уменьшает выброс везикул с глутаматом и веществом P, и передача боли ослабляется.
3. Усиливается выработка эндогенных опиоидов и нарушается синтез энкефалиназы



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

Таким образом, активация антиноцицептивной системы приводит к угнетению межнейронная передача болевых стимулов на разных уровнях цнс.

Нарушение проведения болевого импульса в коре больших полушарий головного мозга связано со способностью анальгетиков повышать порог болевой чувствительности и ослаблять процессы суммации допороговых болевых импульсов на уровне таламуса.

На уровне лимбического отдела мозга (эмоциональное восприятие) нарушаются межцентральные взаимоотношения и нарушается эмоциональная и психическая оценка боли, устраняется страх, ужас.

НА угнетают проведение болевых импульсов также на уровне ретикулярной формации среднего и спинного мозга.



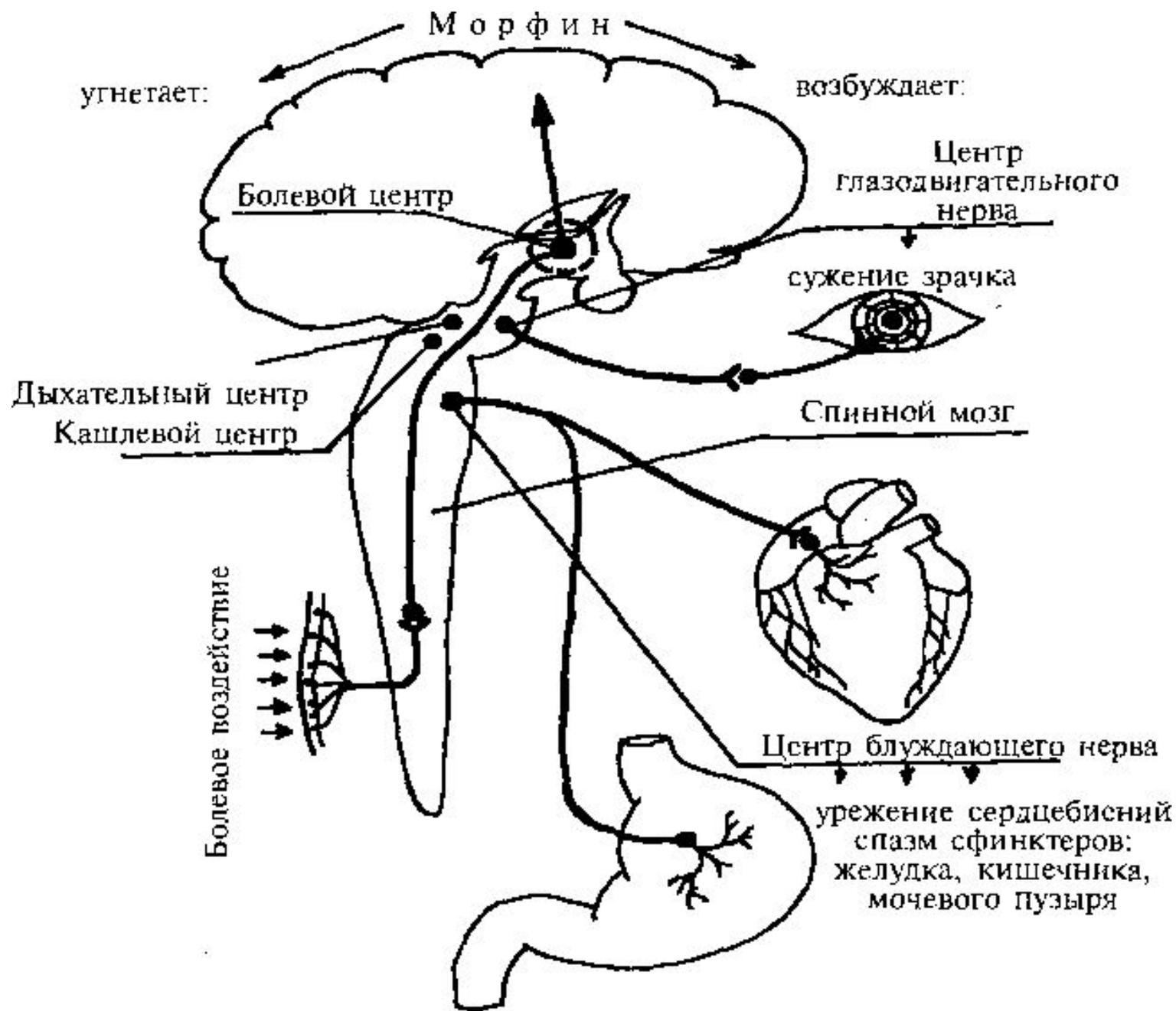
МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ЗАВИСИМОСТИ

- Анальгетический эффект носит временный характер, поскольку проводящий боль нейрон быстро «нарабатывает» дополнительное количество аденилатциклазы, т.е. для достижения эффекта нужно вводить все большее количество препарата. При применении НА с каждым разом активность аденилатциклазы растет, что требует увеличения вводимой дозы для достижения анальгезии (привыкание). При попытке отказа от НА количество цАМФ в пресинаптическом окончании может оказаться гораздо выше нормы. Это приведет к более интенсивной передаче болевых импульсов.



????????????????





ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОРФИНА

- Анальгезия
- Эйфория (редко-дисфория)
- Седативный эффект
- Снотворный эффект
- Угнетение кашлевого центра
- Угнетение дыхательного центра (патологическое дыхание и апноэ при передозировке)
- Угнетение рвотного центра (иногда провоцирует рвоту)
- Снижение температуры тела (угнетение центра терморегуляции)
- Возбуждение центра глазодвигательного нерва – миоз (диагностический признак отравления морфином!)
- Возбуждение центра блуждающего нерва - брадикардия
-

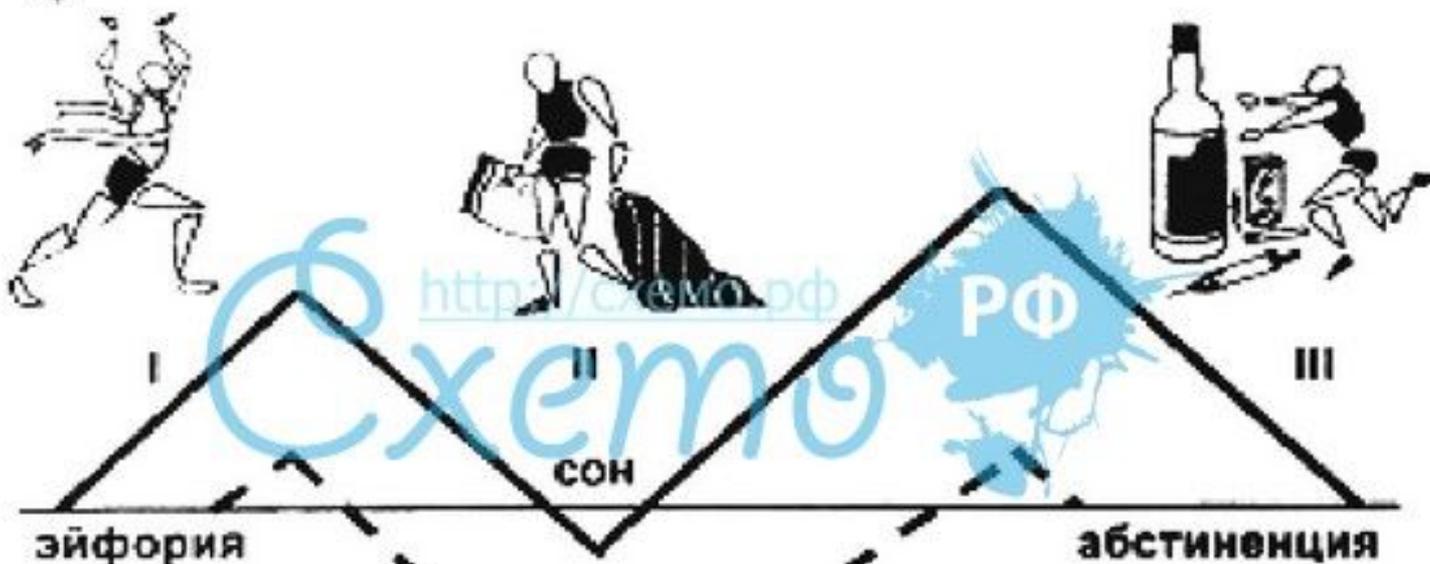


ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МОРФИНА

- Спазмогенный эффект: повышение тонуса гладких мышц ЖКТ, мочевыводящих путей, желчевыводящих путей (запоры, колики,)
- бронхоспазм
- вегетативная НС – сухость во рту, расширение сосудов конъюнктивы глаз, покраснение и зуд кожи
- Снижение диуреза (повышение уровня антидиуретического гормона)
- Снижение тонуса мускулатуры матки



ФАЗЫ ДЕЙСТВИЯ МОРФИНА



аналгезия

--- у впервые получившего анальгетик
— у наркомана



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МОРФИНА.

- **Предупреждение болевого шока** при:
 - инфаркте миокарда;
 - остром панкреатите;
 - перитоните;
 - ожогах, механических травмах.
- **Для премедикации**, в предоперационном периоде.
- **Для обезболивания** в послеоперационном периоде (при неэффективности ненаркотических анальгетиков).
- Купирование боли у **онкологических** больных.
- Приступы почечной и печеночной **колики**.



ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Тошнота, рвота
- Брадикардия
- Бронхоспазм
- Угнетение дыхания, апноэ
- Обстипация
- Снижение диуреза
- Миоз
- **Привыкание**
- **Лекарственная зависимость**



ОМНОПОН

- Новогаленовый препарат
- Содержит 48-50% морфина.
- **Особенности фармакокинетики и фармакодинамики:**
Мало угнетает дыхательный центр. содержит в составе, помимо алкалоидов фенантренового ряда, изохинолины (папаверин), поэтому обладает спазмолитическим эффектом. Мало влияет на дыхательный центр.



ПРОМЕДОЛ

- Синтетический анальгетик, производное метилпиперидина.
- Фармакологические эффекты схожи с морфином.
- **Особенности фармакокинетики и фармакодинамики:** анальгетическая активность ниже, чем у морфина. Мало влияет на дыхательный и рвотный центры, блуждающий нерв, сужение зрачка не выражено.
- Расслабляет шейку матки, повышает ее сократительную активность.
- Время действия 2-4 сағат.
- Показания к применению: как у морфина.
Дополнительно: в акушерской практике – для обезболивания родов.



ФЕНТАНИЛ

- Производное фенилпиперидина.
- Анальгетическая активность выраженная, превышает морфин в 200-400 раз.
- Время действия – 30-40 мин.
- Выраженное угнетение дыхательного центра, вплоть до апноэ.
- Применяется для быстрого обезболивания (инфаркт миокарда) и для нейролептоанальгезии совместно с нейролептиком дроперидолом (таламонал).



АГОНИСТ-АНТАГОНИСТЫ

- ❑ **Пентозацин** – является агонистом каппа и дельта рецепторов и антагонистом мю-рецепторов.
- ❑ Мало влияет на дыхательный центр, реже вызывает запоры, снижение диуреза, привыкание и зависимость.
- ❑ Стимулирует работу сердца, поэтому не применяется при инфаркте миокарда.
- ❑ Вызывает синдром абстиненции у наркозависимых людей,
- ❑ Показания к применению: как у морфина.
- ❑ Не применяется при инфаркте миокарда, гипертензии и наркозависимости



АНТАГОНИСТЫ

- **Налоксон** – угнетает все опиоидные рецепторы, поэтому устраняет эффекты агонистов и агонист-антагонистов.
- Налоксон вводится парентерально.
- Эффект начинается в течение 1 минуты, длится 2-4 часа.
- Применяется при остром отравлении наркотическими анальгетиками.
- **Налтрексон** - эффект выраженный и длительный (до 24-48 часов).
- Препарат назначается энтерально, применяется в основном при хроническом отравлении (наркомании).



ТРАМАДОЛ

- Анальгетический эффект выражен, но слабее, чем у НА.
- Мало влияет на дыхательный центр и ЖКТ.
- **Применяется** при болях средней и сильной интенсивности различного происхождения (после хирургических операций, травм, при болях у онкологических больных); в качестве обезболивающего средства при проведении некоторых диагностических или лечебных манипуляций, сопровождающихся болями.



НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

- Ненаркотические анальгетики (ННА) – синтетические вещества, оказывающие болеутоляющее, противовоспалительное и жаропонижающее действие, не влияют на ЦНС и при повторном введении не вызывают зависимость.

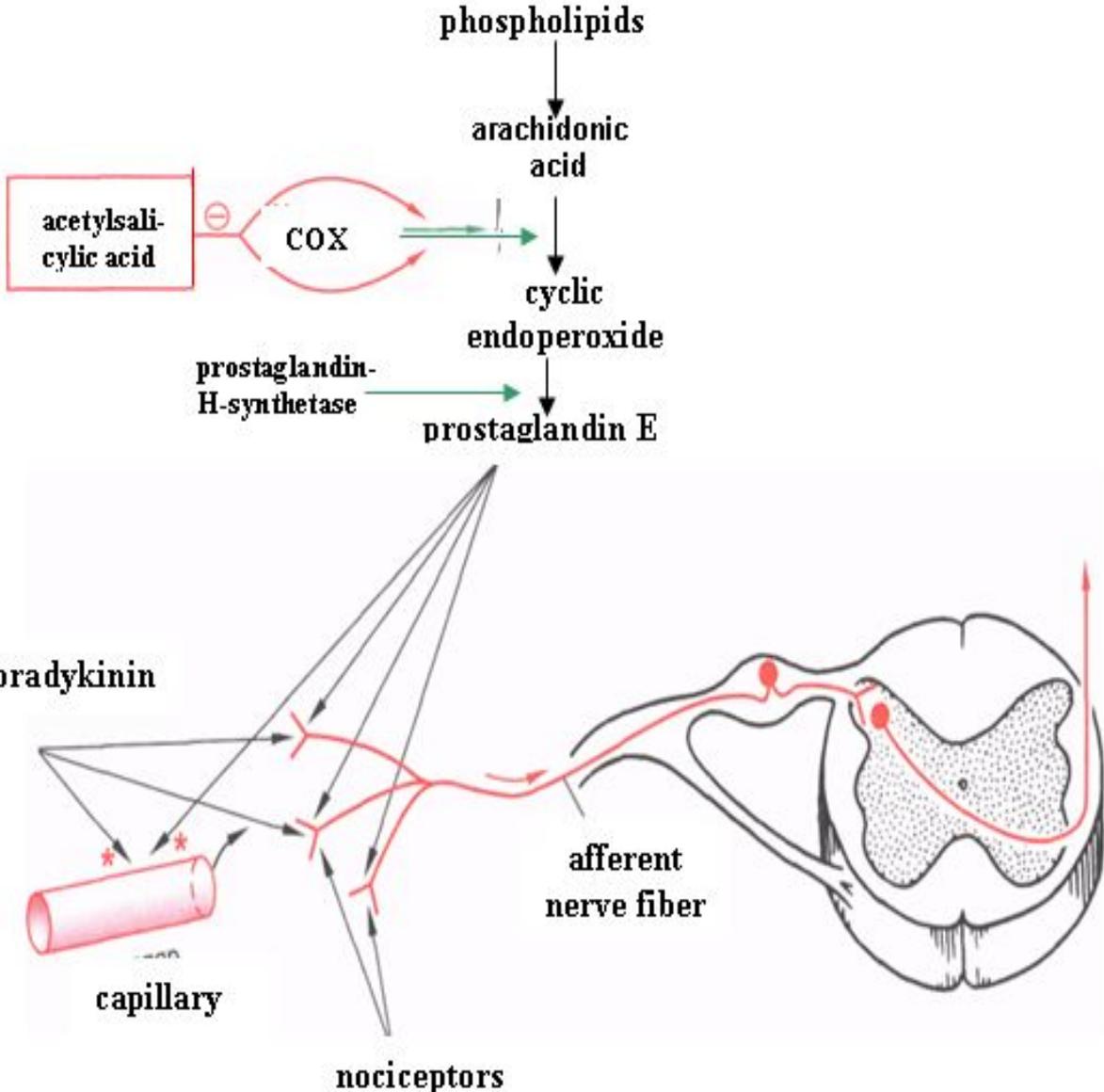


ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ННА

- Анальгетическая активность значительно ниже, чем у НА;
- Эффективны при болях воспалительного характера;
- Не оказывают седативного и снотворного эффектов;
- Не вызывают эйфорию, привыкание и зависимость.
- Наряду с анальгетическим действием оказывают противовоспалительный и жаропонижающий эффекты.



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ННА



ИЗОМЕРЫ ЦОГ

- **ЦОГ-1** является конститутивным (естественным) ферментом во многих тканях, регулирует синтез гомеостатических и цитопротекторных простагландинов в слизистой ЖКТ, эндотелии, тромбоцитах и канальцев почек (регулирует физиологические реакции организма).
- **ЦОГ-2** является естественной для костной ткани, половых желез, юкстагломерулярного аппарат почек, но продукция данного фермента увеличивается под влиянием бактериальных токсинов, факторов роста опухоли, цитокинов и катализирует синтез провоспалительных простагландинов, ведущих к развитию воспаления (вырабатывается при патологии).
- Недавно описанная **ЦОГ-3** является ферментом нервной системы и, по-видимому, участвует в процессах регуляции температуры тела, влияя на синтез простагландинов в гипоталамусе.



СЕЛЕКТИВНОСТЬ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ЦОГ

- А. Селективные ингибиторы **ЦОГ-1** (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты).
- Б. Ингибиторы **ЦОГ-1** и **ЦОГ-2** (большинство НПВС).
- В. Селективные ингибиторы **ЦОГ-2** (нимесулид, мелоксикам, этодолак).
- Г. Высокоселективные ингибиторы **ЦОГ-2** (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, парекоксиб, люмирококсиб).
- Д. Ингибиторы **ЦОГ-3** (парацетамол).



▣ Парацетамол

- ▣ Производное пара-аминофенола, угнетает ЦОГ-3 в ЦНС
- ▣ **Эффекты:** анальгетический, жаропонижающий. Противовоспалительный эффект не выражен.
- ▣ **Показания к применению:** миалгия, невралгия, артралгия, послеоперационная боль, лихорадка.
- ▣ **Побочные эффекты:** аллергические реакции, в печени в результате биотрансформации образуются токсичные метаболиты (под действием цитохрома P450), которые оказывают гепатотоксическое и нефротоксическое действие.



АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

- Производное салициловой кислоты.
- **Фарм.эффекты:**
- Обезболивающий
- Жаропонижающий
- Противовоспалительный
- Антиагрегантный (угнетает ЦОГ-1 тромбоцитов необратимо)
- **Применение:**
- невралгия, миалгия, артралгия;
- Гипертермия
- Воспалительные заболевания: миозит, неврит, артрит, ревматизм.
- Профилактика тромбозов



ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ:

- Диспептические нарушения (тошнота, рвота)
- Ульцерогенное действие
- Аллергические реакции (ангионевротический отек, бронхоспазм, кожные высыпания)
- Респираторный алкалоз
- Шум в ушах, снижение слуха



АНАЛЬГИН

- Производное пиразолона
- Угнетает кроветворение, вызывает лейкопению, агранулоцитоз, анемию

