



# АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА

ФГБУ ДПО  
«Центральная государственная медицинская академия»  
Управления делами Президента РФ



# АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА



это группа ЛС, способная уменьшать болевую чувствительность при сохраненном сознании и без влияния на другие виды чувствительности.





**БОЛЬ** (ноцицепция) - это неприятные ощущения, являющиеся защитной сигнальной реакцией организма на процесс повреждения, снижающие качество жизни. Более 90% заболеваний связаны с болью.

### Виды боли:

#### по длительности

#### **Острая боль**

(до 2-3 месяцев)

Может иррадиировать («отдавать») - болит не там, где очаг поражения !!!

#### **Хроническая боль**

(свыше 2-3 месяцев)

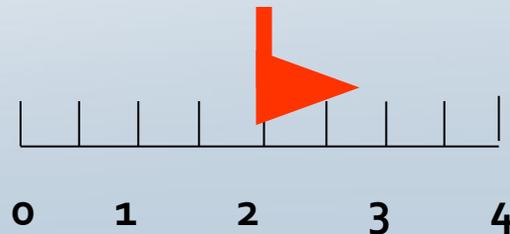
Снижение эффективности анальгетиков

#### по интенсивности болевого синдрома

– от 0 до 10 баллов

по визуально-аналоговой шкале (ВАШ):

умеренный, выраженный..



1 балл - ННА,  
2 балла -  
трамадол + ННА

Боли нет, Слабая, Умеренная, Сильная, Очень сильная



## Виды боли:

**Соматическая** (травматическая, воспалительная)

- опорно-двигательный аппарат, кожа, слизистые оболочки
- характерна постоянная боль, уменьшающаяся в покое

**Висцеральная** (ишемическая, спастическая, конгестивная)

- внутренние органы
- характерна приступообразная боль (колики)

**Нейропатическая** «фантомная» - эффективен Габапентин

**Психогенная**

**Онкологическая**



Не существует «идеального» анальгетика, универсального для всех видов боли.

- **Ноцицептивные раздражители:**

**Ноцицепторы** (греч. *носео* - повреждаю) неинкапсулированные (механические, термические и хеморецепторы, которые активируются теплом, электротоком и аллогенами (брадикинин, гистамин, серотонин, ионы  $K^+$  и  $H^+$ , ПГЕ, АХ, цитокины, аденозин, лейкотриены, субстанция Р).

- **Вещества, сенсibiliзирующие чувствительность ноцицепторов:**

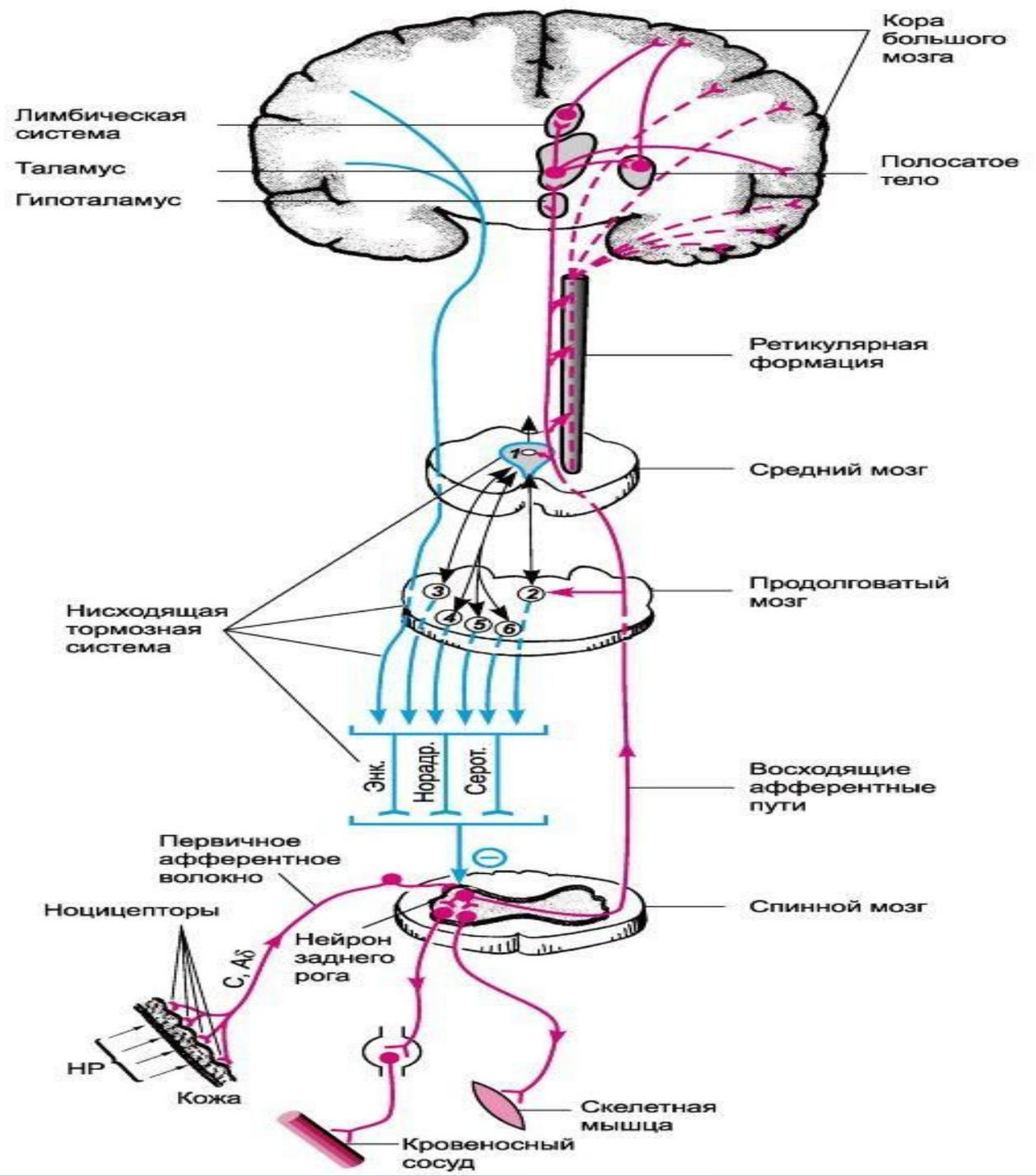
простагландины (ПГЕ, ПГИ)

- **Эндогенные пептиды с анальгетической активностью (взаимодействуют с опиоидными рецепторами)**

энкефалины, бета-эндорфин, динарфины, эндоморфины

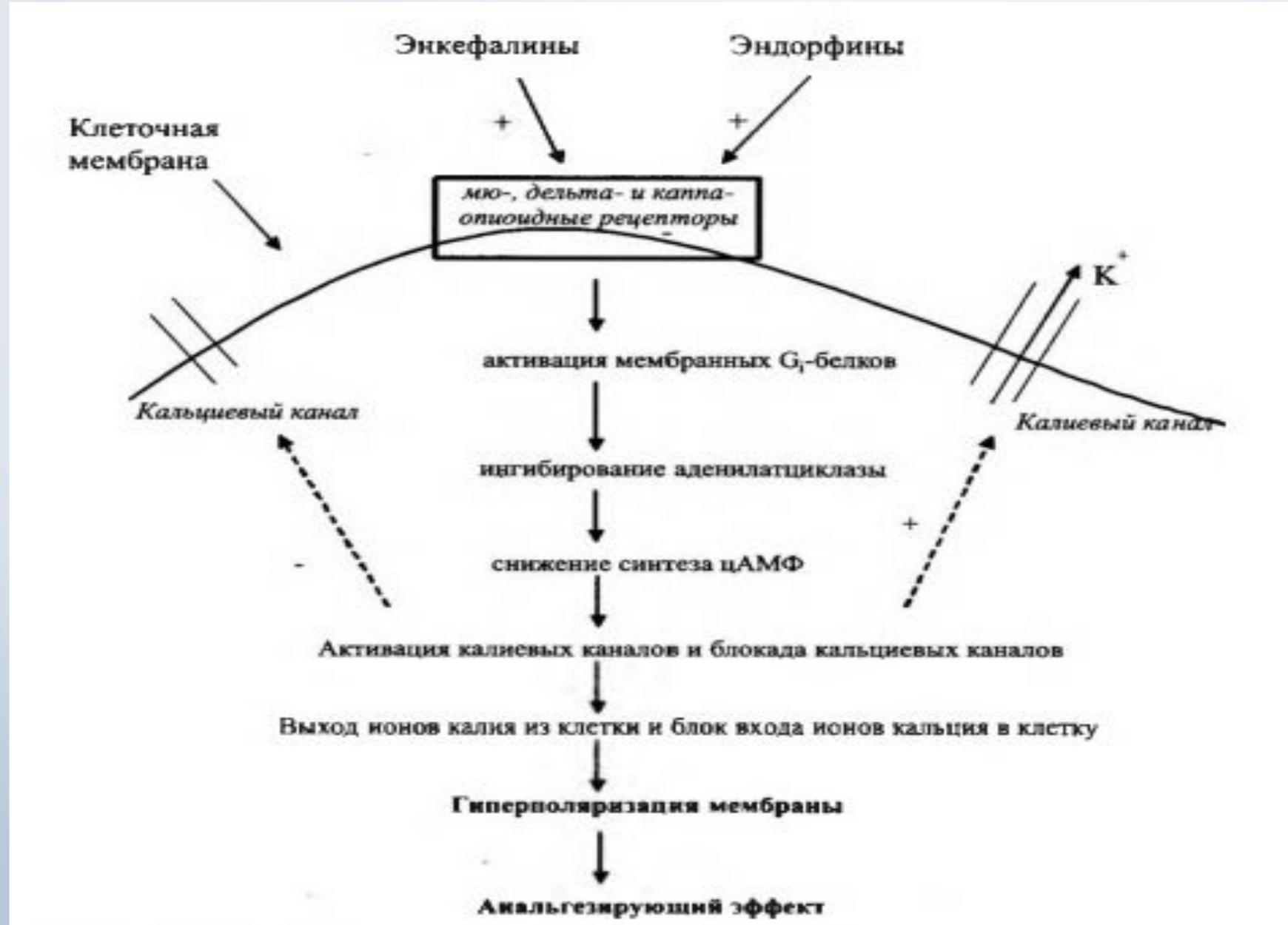
# Пути проведения боли

- 1-околоводопроводное серое вещество
- 2-большое ядро шва
- 3-голубое пятно
- 4-большеклеточное ретикулярное ядро
- 5-гигантоклеточное ретикулярное ядро
- 6-парагигантоклеточное ядро
- НР-ноцицептивное раздражение





# МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ОПИОИДНЫХ АГОНИСТОВ



# Основные типы опиоидных рецепторов и органно-тканевые эффекты, связанные с их стимуляцией

Рецепторы	Локализация	Эффекты
<b>μ<sub>1,2</sub></b> (μЮ)	Головной мозг Спинной мозг ЖКТ	Анальгезия, эйфория, лекарственная зависимость, угнетение дыхательного центра, угнетение центра кашлевого рефлекса, стимуляция центров блуждающих нервов (брадикардия), стимуляция центров глазодвигательных нервов (миоз), снижение моторики желудочно-кишечного тракта
<b>κ<sub>1,2,3</sub></b> (каппа)	Головной мозг Периферические чувствительные нейроны	Анальгезия, дисфория, седативный эффект, стимуляция центров глазодвигательных нервов (миоз), небольшое снижение моторики желудочно-кишечного тракта.
<b>δ<sub>1,2</sub></b> (дельта)	Головной мозг Периферические чувствительные нейроны	Анальгезия, угнетение дыхания, снижение моторики желудочно-кишечного тракта.

- на супраспинальном уровне анальгезию опосредуют: μ<sub>1</sub>, κ<sub>3</sub>, δ<sub>1</sub> и δ<sub>2</sub> рецепторы
- на спинальном уровне - μ<sub>2</sub>, κ<sub>1</sub> и δ<sub>2</sub>- рецепторы

# ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИХ СРЕДСТВ

## 1. Средства преимущественно центрального действия:

- А. Наркотические (опиоидные) анальгетики.
- Б. Ненаркотические (неопиоидные) анальгетики, представленные препаратами различных фармакологических групп.
- В. Анальгетики смешанного типа действия (опиоидные + неопиоидные)

## 2. Средства преимущественно периферического действия:

Ненаркотические (неопиоидные) анальгетики (НПВС)

# Наркотические (опиоидные) анальгетики.

## I. Классификация по химической природе и происхождению:

Наркотические анальгетики природного происхождения:

- Фенантроновые производные:

Морфин

Метилморфин (кодеин)

- Изохинолиновые производные:

Папаверина гидрохлорид

- Сумма активных алкалоидов опия:

Оmnopон (морфин + наркотин + папаверина гидрохлорид + кодеин + тебаин)

Синтетические и полусинтетические наркотические анальгетики:

- Фенантроновые производные:

Бупренорфин

- Пиперидиновые производные:

Тримеперидин

Фентанил

Наркотические анальгетики разной химической природы:

Пентазоцин

Пиритрамид

Буторфанол

## II. Классификация по характеру взаимодействия с опиоидными рецепторами:

1. Наркотические анальгетики – агонисты опиоидных рецепторов:

- *Морфин*
- *Оmnopон*
- *Тримеперидин*
- *Пиритрамид*
- *Фентанил*
- *Суфентанил*

2. Наркотические анальгетики – агонисты-антагонисты и частичные агонисты опиоидных рецепторов:

Преимущественно агонисты:

- *Пентазоцин*
- *Бупторфанол*
- *Бупренорфин*
- *Налбуфин*

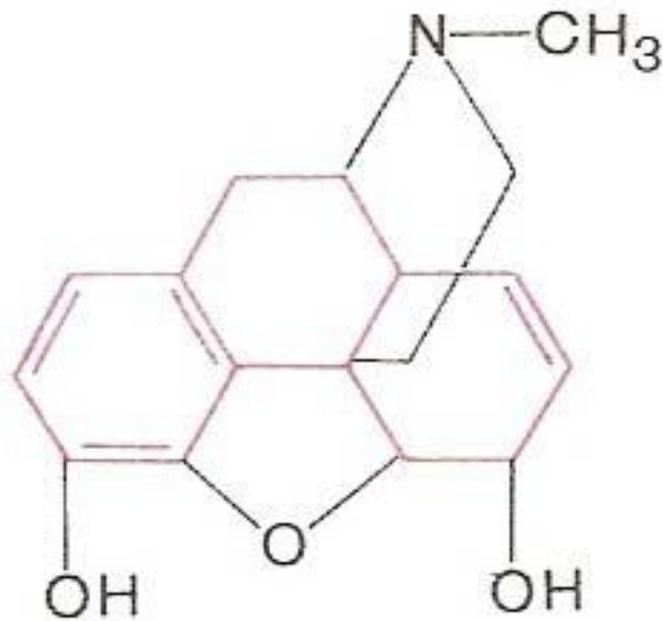
Преимущественно антагонисты:

- *Налорфин*

3. Полные избирательные антагонисты:

- *Налоксон*
- *Налтрексон*

# МОРФИН



• HCl·3H<sub>2</sub>O



**Фридрих Вильгельм  
Адам Сертурнер  
(1783-1841)**

**Выделил из  
снотворного мака  
алкалоид морфин  
(1804-1806 гг.)**

# Опийный мак



# МЕХАНИЗМ ОБЕЗБОЛИВАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ (на примере морфина)

## 1) нарушают межнейрональную передачу болевой импульсации в центральной части афферентного пути:

- взаимодействуют с опиоидными рецепторами мембран нейронов ноцицептивной системы - подавляют передачу болевой импульсации на спинальном и супраспинальном уровнях
- взаимодействуют со структурами антиноцицептивной системы, усиливая супраспинальные нисходящие тормозные влияния на вставочные нейроны задних рогов спинного мозга.

## 2) нарушают субъективно-эмоциональное восприятие боли:

- подавляют импульсацию в лимбической системе и чувствительных структурах коры
- обладают гипноседативными действием (подавляют десинхронизирующую систему мозга у человека)

**!** Предполагается способность морфина оказывать прямое анальгезирующее действие на уровне воспаленной ткани (первичного очага ноцицептивной импульсации).



# **ВЛИЯНИЕ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ НА ОРГАНЫ И СИСТЕМЫ (на примере морфина)**



# ВЛИЯНИЕ НА ЦНС

## Угнетающее действие

проявляется в отношении:

- дыхательного центра
- центра кашлевого рефлекса
- гипоталамического центра теплопродукции
- сосудодвигательного центра
- десинхронизирующих структур мозга (гипно-седативное действие).

## Стимулирующее действие

проявляется в отношении:

- некоторых эмоциогенных зон лимбической системы (эйфория)
- центров глазодвигательного нерва (миоз)
- центров блуждающего нерва (брадикардия, увеличение тонуса гладкой мускулатуры внутренних органов)
- вазопрессин-содержащих нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса
- спинальных центров, управляющих тонусом скелетной мускулатуры (ригидность мышц туловища)
- триггерной зоны рвотного центра



# ВЛИЯНИЕ НА ВНУТРЕННИЕ ОРГАНЫ

## Спазмогенное действие на гладкую мускулатуру:

- бронхов (это связано как с прямым миотропным действием, так и с высвобождением гистамина);
- кишечника (увеличивается тонус, снижается перистальтика - развивается обстипация);
- желчевыводящих путей (сокращение гладкой мускулатуры, что может привести к печеночной колике; сокращение сфинктера Одди - может привести к рефлюксу желчи вместе с панкреатическим секретом в экзокринные ацинусы поджелудочной железы - опасность острого панкреатита);
- мочевыводящих путей (повышение тонуса мочеточников - на фоне мочекаменной болезни может привести к почечной колике; повышение тонуса мочевого пузыря и сфинктера уретры - может привести к задержке мочи в послеоперационном периоде).

# ВЛИЯНИЕ НА ВНУТРЕННИЕ ОРГАНЫ

## Миометрий

- токолитическое действие (удлинение родового акта)

## Нейроэндокринная система

- увеличивается секреция вазопрессина, пролактина и соматотропина
- снижается секреция лютеинизирующего гормона

## Обменные процессы

- задержка воды в организме (снижение диуреза - рост внутричерепного давления)
- снижает уровень основного обмена (гипотермия).

# Влияние опиоидов на разные типы рецепторов

Опиоиды	ОР		
	мю-	дельта-	каппа-
<b>Агонисты</b>			
Морфин	+++	+	+
Промедол	++	+	+
Фентанил	+++	+	+
<b>Аг-Ант. и част. АГ</b>			
Пентазоцин	-	+	+
Бутарфанол	-	+	+++
Бупренорфин	(+++)	+	--
<b>Антагонисты</b>			
Налоксон	---	-	--
Налтрексон	---	-	---

ОР – опиоидные рецепторы; Плюс – агонисты; Плюс в скобках – частичные агонисты; Минус – антагонисты.

## Сравнительная характеристика между препаратами относительно Морфина

Группы	Препараты	Анальгетическая активность	Формирование лекарственной зависимости
Полные агонисты	Морфин	1	высокая
	Фентанил	> в 100 раз	высокая
	Промедол	< в 3 раза	средняя
	Кодеин	< в 5 раз	средняя
Частичные агонисты	Бупренорфин	> в 50 раз	низкая
Агонист - антагонист	Пентазоцин	< в 3 раза	низкая

# Тримеперидин (промедол)

- $\mu$ -ОР >  $\kappa$ -ОР ~  $\delta$ -ОР
- По активности уступает морфину в 2-4 раза
- Продолжительность действия 3-4 ч
- По спазмогенному эффекту уступает морфину
- Слабее морфина угнетает дыхание
- Биотрансформация с образованием нейротоксичного N-деметилированного метаболита (тремор, гиперрефлексия, судороги)
- Период полужизни 15-20 ч
- На постоянной основе рекомендуется применять не больше 48 ч.

# Фентанил

- По активности превосходит морфин в 100-400 раз
- Обладает кратковременным действием (до 20-30 минут)
- Повышает тонус скелетных мышц
- Превосходит морфин по влиянию на центр дыхания
- Вызывает брадикардию
- Длительность действия: Фентанил > Суфентанил > Алфентанил

# Пентазоцин

- Агонист дельта- и каппа-ОР, антагонист мю-ОР
- Уступает морфину по активности и длительности действия
- Риск развития лекарственной зависимости ниже, чем у морфина (не вызывает эйфорию)
- Слабее угнетает дыхательный центр
- Повышает давление в легочной артерии – возрастает центральное венозное давление – увеличивается преднагрузка на сердце
- НЕ следует применять при инфаркте миокарда!

# Буторфанол

- **Агонист каппа-ОР, антагонист мю-ОР**
- **Активнее морфина в 3-5 раз**
- **Повышает давление в легочной артерии и увеличивает преднагрузку на сердца**
- **Слабее, чем морфин угнетает дыхание**
- **Реже вызывает лекарственную зависимость**
- **НЕ рекомендуют применять при инфаркте миокарда!**

# Бупренорфин

- **Частичный агонист мю-ОР**
- **Превосходит морфин по анальгетической активности в 20-30 раз**
- **Действует длительнее (5-9 ч)**
- **Наркогенный потенциал ниже, чем у морфина**

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

### 1. Болевой синдром при:

а) травмах

б) инфаркте миокарда (нельзя пентазоцин и буторфанол !!!)

в) ожогах

г) почечной и печеночной коликах (в сочетании с папаверином или атропином, тримеперидин и омнопон)

д) онкопатологии

е) родах (тримеперидин)

### 2. Премедикация

3. Нейролептанальгезия (фентанил, суфентанил, алфентанил).

4. Кашель (кодеин).

5. Сердечная астма и отек легких

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **Толерантность (привыкание)** - развитие толерантности начинается уже после введения 1-ой дозы опиоида, однако клинически это проявляется через 2-3 недели частого введения терапевтических доз.
- **Лекарственная зависимость** - тесно связано с развитием толерантности. На фоне толерантности резкая отмена опиоидов ведет к развитию преувеличенных эффектов отдачи их основных фармакологических свойств - клинически это проявляется **абстинентным синдромом**.
- **Обстипация**
- **Брадикардия**
- **Угнетение дыхания**
- **Повышение тонуса гладких мышц внутренних органов**
- **Нарушение секреции гонадотропных гормонов - infertility**
- **Рвота**
- **Подавление клеточного иммунитета !!!**

# ЭФФЕКТЫ ОТМЕНЫ ОПИОИДОВ

1 стадия: до 8 ч



БЕСПОКОЙСТВО



ПОИСК ВЕЩЕСТВА

2 стадия: 8 - 24 ч



БЕСПОКОЙСТВО



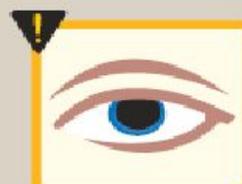
БЕССОННИЦА



ЖКТ (жалобы)



РИНОРЕЯ



МИДРИАЗ



ПОТООТДЕЛЕНИЕ

3 стадия: до 3-х сут.



ТАХИКАРДИЯ



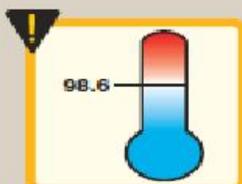
ТОШНОТА, РВОТА



ПОВЫШЕНИЕ АД



ДИАРЕЯ



ЛИХОРАДКА



ОЗНОБ



ТРЕМОР



СУДОРОГИ



СПАЗМ СКЕЛЕТНЫХ  
МЫШЦ

# ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ

- **Дыхательная недостаточность**
- **Тяжелые заболевания печени и почек**  
(опасность материальной кумуляции).
- **Черепно-мозговая травма**  
(угнетение дыхания → гипоксия → расширение церебральных сосудов → риск отека мозга).
- **Некоторые эндокринологические заболевания**  
(болезнь Аддисона и гипотиреоз - при этих состояниях действие наркотических анальгетиков усиливается и удлиняется во времени).

## **ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ**

- **Острые расстройства сознания (сопор , кома).**
- **Угнетение дыхания (гиповентиляция, респираторный ацидоз, периодическое дыхание Чейн-Стокса).**
- **Выраженный и длительно сохраняющийся миоз (при развитии глубокой гипоксии - мидриаз).**
- **Угнетение сосудодвигательного центра (гипотония, цианоз).**
- **Угнетение гипоталамического центра теплопродукции (гипотермия).**

## **ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ НАРКОТИЧЕСКИМИ АНАЛЬГЕТИКАМИ**

**I. В случае применения опиоидного агониста внутрь необходимо уменьшить абсорбцию из ЖКТ:**

**а) многократное промывание желудка**

**б) адсорбирующие средства (активированный уголь)**

**в) солевые слабительные**

**II. Усиление экскреции опиоида с мочой (форсированный диурез).**

**III. Применение антагонистов опиоидных рецепторов (налорфин, налоксон).**

**IV. Поддержание жизненно-важных функций организма (ИВЛ, согревание больных [борьба с гипотермией], коррекция нарушения функций ССС.**

# АНТАГОНИСТЫ ОПИОИДОВ

## Налоксон

- Устраняет не только угнетение дыхания, но и большинство других эффектов опиоидов, в т.ч., агонистов-антагонистов ОР
- При передозировке бупренорфина значительно менее эффективен
- Действие развивается после в/в введения быстро (через 1 мин), продолжается до 2 ч. Применяют в/в и в/м.

## Налтрексон

- Превосходит налоксон по активности в 2-4 раза
- Действует 24-48 ч, назначают внутрь

## Ненаркотические анальгетики, представленные препаратами различных фармакологических групп

- Производные парааминофенола: **Парацетамол** , **Фенацетин**
- Блокаторы натриевых каналов клеточных мембран нейронов-  
**Карбамазепин**
- Ингибиторы обратного нейронального захвата моноаминов (серотонина, норадреналина) - **Амитриптилин, Имизин**
- Лиганды субъединиц  $\alpha 2\delta$  потенциал-зависимых кальциевых каналов  
**Габапентин**
- Активаторы калиевых каналов - **Флупиртин**
- Антагонисты возбуждающих аминокислот - **Кетамин**
- $\alpha 2$ -Адреномиметики - **Клонидин**
- Средство для наркоза - **Азота закись**
- Агонисты каннабиноидных CB1- рецепторов ( $\Delta 9$ -тетрагидроканнабинол) -  
**Дронабинол** (перспектива)
- Блокаторы гистаминовых H1-рецепторов – **Дифенгидрамин (Димедрол)**
- ГАМК-В-миметики - **Баклофен**
- Блокаторы кальциевых каналов N-типа - **Зиконотид** (перспектива)

# КЕТАМИН

- **Средство для неингаляционного наркоза**
- **«Диссоциативная анестезия»:**
  - **частичная утрата сознания**
  - **скелетные мышцы не расслаблены**
  - **рефлексы (гортанный, глоточный, кашлевой) сохранены**
  - **выраженный обезболивающий эффект**
- **Антагонист возбуждающих аминокислот (ВАК)  
(неконкурентно блокирует NMDA-рецепторы)**

# КЕТАМИН

## Применение:

- для введения в наркоз,
- при кратковременных хирургических операциях
- болезненных манипуляциях (обработка ожоговой поверхности и пр.)
- при нейропатической боли

## Побочные эффекты:

галлюцинации, дезориентация, гиперкинезы, повышение АД, тахикардия

Является предметом немедицинского применения - оказывает «психотомиметическое» действие

# ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИДЕПРЕССАНТОВ - ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОГО НЕЙРОНАЛЬНОГО ЗАХВАТА МОНОАМИНОВ (Амитриптилин, Имизин)

## 1. Нейрогенные болевые синдромы

- Нейропатические боли (диабетическая нейропатия, постгерпетическая невралгия и др.)
- Боли центрального генеза (после инсульта и др.)

## 2. Головные боли

## 3. Ревматические болевые синдромы

- Боли в суставах
- Фибромиалгии

## 3. Хронические боли в области спины

## 4. Боли при злокачественных опухолях

## 5. Боли психогенного генеза

# ГАБАПЕНТИН

- Анальгетик центрального действия
- Обладает противосудорожным и анксиолитическим свойствами
- Взаимодействуя с  $\alpha 2$ - $\delta$ -субъединицей потенциал-зависимых кальциевых каналов пресинаптической мембраны, нарушает функцию каналов, что приводит к уменьшению выделения медиаторов в синаптическую щель
- Применяется для лечения нейропатической боли
- Побочные эффекты: головокружение, сонливость, повышенная утомляемость

# Флупертин

- Анальгетик центрального действия
- Центральный миорелаксант: уменьшает спазм скелетных мышц за счет нарушения передачи импульсов на мотонейроны в спинном мозге.
- Нейропротектор: при гиперполяризации мембран не открываются потенциал-зависимые кальциевые каналы, концентрация ионов Са в нейронах снижается
- Применение: острые и хронические болевые синдромы, вследствие спазма скелетных мышц, при злокачественных опухолях, после травмы, при травматологических/ортопедических операциях, при альгодисменорее, при головной боли напряжения

## **Анальгетики смешанного типа действия (опиоидные + неопиоидные)**

### **Трамадол (Трамал)**

- **Центральный анальгетик с опиоидным и неопиоидным механизмами действия, агонист опиоидных  $\mu$ -рецепторов**
- **Ингибитор нейронального захвата моноаминов в нисходящих тормозных путях на уровне спинного мозга**
- **При сильной острой боли уступает морфину по эффективности**
- **Мало влияет на дыхание и гладкие мышцы желудочно-кишечного тракта**
- **Имеет низкий наркогенный потенциал**
- **Применяют при болях средней и высокой интенсивности, вызванных травмами, заболеваниями внутренних органов, в онкологической практике и в послеоперационном периоде**