



АНАЛЬГЕТИКИ

Лекция для учащихся фармацевтического
факультета

Позднякова С.В.

АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ ЛС -

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

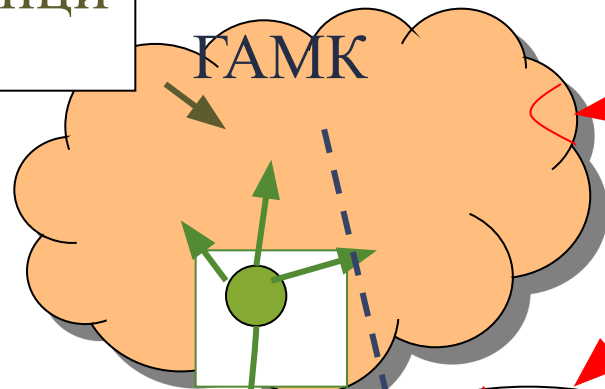


ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

НОЦИЦЕПТИВНАЯ	НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ	ПСИХОГЕННАЯ
Вызвана физиологической активацией 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
Чувствительных расстройств нет	в области иннервации пораженного нервного волокна, ствола и т.п.	нет
соответствует степени и длительности повреждения	не соответствует, может быть хронической, рецидивирующей	не соответствует, хроническая
после заживления регрессирует	продолжается	продолжается

Уровни формирования болевого синдрома и **антиноцицептивная система**

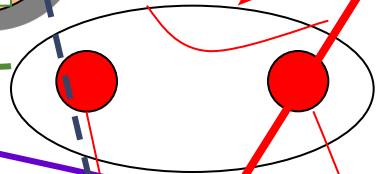
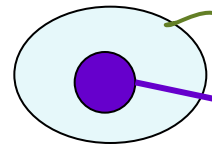
перцепция



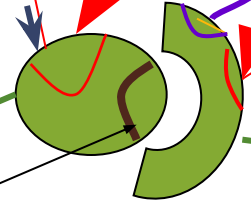
GAMK

Опиоидные средства

Модуляция (центральная сенситизация)



трансмиссия



NMDA-рецепторы

Трансдукция (периферическая сенситизация)



Центральные неопиоидные механизмы торможения ноцицепции

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

Антиноцицептивная система

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)

Опиоидные механизмы торможения ноцицепции

- ↓ передачи ноцицептивных 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).

Классификация анальгетиков

Инактивирующие восходящую НС

1. Антагонисты рецепторов NMDA-: *кетамин (II сп), динитрогена оксид (закись азота, III сп)*
2. Блокаторы Na⁺ каналов: *карбамазепин и др.*
3. Активатор K⁺ каналов: *флупиртин (катадалон)*

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. Ингибиторы синтеза простагландинов (НПВС),
5. Прочие анальгетики: *нефопам (оксадол)*

Препараты смешанного действия

1. *Опиоидные анальгетики*

ОПИОИДНЫЕ (наркотические, ненаркотические)



АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ



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)

4 Списка наркотических средств и психотропных веществ ПП № 681 :

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):

Список IV - **прекурсоры** с ограниченным оборотом (№ 148-1/у-88): *калия перманганат, ...*

ПКУ, Пр МЗ РФ № 785 : *буторфанол (стадол, морадол), трамадол (трамал) (№ 148-1/у-88)*

**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 кодеинсодержащие препараты отпускаются из аптек, аптечных пунктов и аптечных киосков по рецептам, выписанным на рецептурных бланках формы:

Форма РБл	
№ 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/у-НП	20 и более

Пенталгин-Н
Пенталгин-ICN
Нурофен плюс
Солпадеин
Седальгин-Нео
Но-шпалгин
Каффетин
Коделак
Коделак фито
Терпинкод Н
Теркодин
Юниспаз

Опиоидные рецепторы:

μ_1 мю-рецепторы вызывают:

- угнетение центра терморегуляции (снижение t тела ниже нормы),
- седативный эффект (сон),
- развитие эйфории (психическая зависимость),
- угнетение синтеза эндорфинов (физическая зависимость)

δ -рецепторы:

- дисфорию, галлюцинации, запор, \downarrow АД.
- нарушают познавательную деятельность, настроение, обоняние, двигательную активность

κ_3 (каппа)-рецепторы:

- спазм гладких мышц, запор, миоз.
- Изменяют питьевую и пищевую мотивации.

ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

КЛАССИФИКАЦИЯ 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)

Циклогексанон - Трамадол (трамал) - слабее в 3-4

3. Агонисты-антагонисты:

Сильные - производные фенантрена:

Бупренорфин (бутранол, норфин) - частичный (парциальный) μ -агонист, κ -антагонист – сильнее в 25-50 раз.

Буторфанол (морадол, стадол) - μ -антагонист, но κ -агонист – сильнее в 5-раз.

Налорфин, Налбуфин (нубаин) - μ -антагонист, κ -агонист – обезболивающий эффект = морфину.

Слабые и умеренные - производные бензоморфана:

Пентазоцин (лексир, фортрал) - μ -антагонист, κ -агонист – слабее в 3-4 раза.

Антагонисты опиоидных μ -, κ -, δ -

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

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

преимущественно

- к анальгезирующему эффекту
- угнетению дыхания
- гипотензивному

не изменяются

- миотический
- судорожный
- усиление сокращения гладкой мускулатуры

Механизм действия опиатов и опиоидов:

1. **Взаимодействие с опиоидными рецепторами**
→ активация эндогенной антиноцицептивной системы → гиперполяризация пресинаптических мембран нейронов ноцицептивной системы задних рогов → ↓выделение медиаторов боли → ↓ 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 (-):

- ↓ проводимости миокарда - **брадикардия**, ↓ приток венозной крови к правым отделам сердца и ↓ преднагрузку.
- ↑ мозгового кровотока - **головная боль**. Накопление CO_2 → к расширению, мозговых сосудов, ↑ мозговой кровотока, ↑ повышает внутричерепное давление

3. На ЖКТ (+) : ↑ реабсорбции воды и солей в ворсинках и развитие обстипации → **запор + колики,**

4. На мочеполовую систему (+) :

↓ почечного кровотока, ↑ секреции и высвобождения АДГ, ↑ тонуса сфинктеров мочевого пузыря и мочеточников → ↓ образования мочи и **задержка мочи.**

5. На миометрий: спазм шейки матки и ↓ тонуса мускулатуры матки

Фармакокинетика

Морфин (как и все другие опиаты)

хорошо всасывается из:

- ЖКТ
- со слизистых оболочек полости носа,
- подкожной клетчатки,
- мышц.

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

плохо преодолевает гистогематический барьер, но при **ацетилировании** в организме (двух гидроксильных групп) превращается в активный метаболит – **диацетилморфин (героин)** → хорошо проникает через ГЭБ → в мозге диацетилморфин **гидролизуется** → моноацетилморфина → морфина.

Фармакокинетика (подолжение)

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 и инактивирован** (промыванием желудка 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).

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.

механизм анальгезирующего действия трамадола (опиоидный+неопиоидный)

**Анальгези
я**

Агонист $\mu\kappa\delta$ ОР

с более высоким
средством
к мю-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

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 $T_{1/2}$ препарата. В случае морфина и героина проявляются через 6-10 ч после последней дозы. Максимум через 36-48 ч, после чего выраженность симптомов абстиненции постепенно ↓. К 5 дню большинство эффектов исчезает.
- После исчезновения признаков абстиненции исчезает так же толерантность → восстановлением.
- 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, в/в).
- Инфаркт миокарда (морфин, пиритрамид (*обладает коронарорасширяющим эффектом*)).
- Премедикация в хирургии (промедол, в/м).
- Симптоматический контроль при острой диарее (кодеин, лоперамид).
- Кашель (кодеин, этилморфин, производные опиоидов - декстрометорфан и левопропексифен,).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В качестве анальгетика

- 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).
- **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).



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

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).

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).

Недостатки опиоидных анальгетиков

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

Ингибиторы синтеза простагландинов (НПВС)

- *Избирательные ингибиторы ЦОГ₃* (центральная сенситизация): фенацетин, 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 опиоидными 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 K-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: стимулируя 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