

**ТЕМА ЛЕКЦИИ:**



# **ОПИОИДНЫЕ (НАРКОТИЧЕСКИЕ) АНАЛЬГЕТИКИ.**

**Неопиоидные ЛС центрального действия  
с анальгетической активностью.**

# **ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА**

# АНАЛЬГЕЗИЯ - обезболивание

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

## Виды боли:

по длительности



– **Острая боль**

(до 2-3 месяцев)

Может иррадиировать («отдавать») -

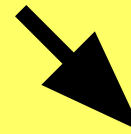
болит не там, где очаг поражения !!! —

**Хроническая боль**

(свыше 2-3 месяцев)

Снижение эффективности анальгетиков

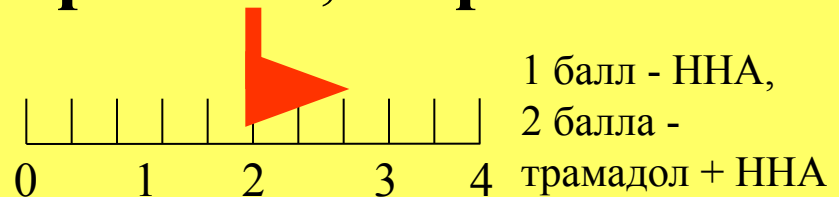
по интенсивности  
болевого синдрома



– **от 0 до 10 баллов**

по визуально-аналоговой  
шкале (ВАШ):

**умеренный, выраженный..**



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.

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ ЛС** (анальгетики) –

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

Анальгезирующее действие могут оказывать различные группы лекарственных средств:

- Средства для наркоза
- Местные анестетики
- **Наркотические анальгетики – ЭКЗОГЕННЫЕ АГОНИСТЫ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ**
- Ненаркотические анальгетики,
- Спазмолитики,
- Противоишемические средства и т.д.

# **Наркотические анальгетики**

**– ЭТО ЭКЗОГЕННЫЕ АГОНИСТЫ  
ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ,  
ВКЛЮЧЕННЫЕ В ПЕРЕЧЕНЬ ПККН.**

**Перечень** наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации (№ 681 от 30.06.98):

**4 Списка (наркотических средств и психотропных веществ):**

**Список I** - запрещенные (152 наркотика + 12 психотропных)

**Список II** - ограниченные с полным контролем оборота (44+10)

**Список III** - -//- с исключением некоторых мер контроля (18)

**Список IV** - **прекурсоры** с ограниченным оборотом (26)

# I. Ноцицептивная афферентная система:

## 1. Ноцицепторы (греч. *носео* - повреждаю)

Неинкапсулированные, 3 вида - механические, термические и хеморецепторы, которые активируются теплом, электро-током и аллогенами (брадикинин, гистамин, серотонин, ионы  $K^+$  и  $H^+$ , ПГЕ, АХ, цитокины, аденозин, лейкотриены, субстанция Р).

Вариант хеморецепторов - ванилоидные (капсаициновые) рецепторы VRPV 1 (открыты в 1997 году, как  $Ca^{2+}$ -каналы).

## 2. Болевые нервные волокна – $A_{\beta}$ и С

$A_{\beta}$  – миелинизированные (35-100 м/с) - от механо- и терморецепторов к мотонейронам передних рогов спинного мозга и в ЦНС (чувство острой локализованной боли).

С – немиелинизированные (0,2-2 м/с) – от хеморецепторов к вегетативным нейронам боковых рогов (симпатический отдел ВНС) и в ЦНС (хроническая нелокализованная боль).

## **2 главных антиноцицептивных системы – опиатная и каннабиоидная** (еще - глициновая и ГАМК)

**1. Опиатная система** - участки связывания 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).

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

**2. Каннабиоидная система** – СВ<sub>1</sub> и СВ<sub>2</sub> рецепторы.

Их активируют производные арахидоната – анандамид (санскр. *ананда* – блаженство) и 2-арахидонил-глицерол.

Психотропный агонист –  $\Delta^9$ -тетра-гидро-каннабиол.

## 3 типа опиатных рецепторов (сопряжены с G-белками):

1.  **$\mu$  (мю) – мет-энкефалиновые и  $\beta$ –эндорфиновые рецепторы** (подтипы -  $\mu_1$ ,  $\mu_2$  и  $\mu_3$ ). Агонисты – морфин,  $\alpha$ -метил-фентанил (в 600 раз наркотеннее морфина). Антагонист – СТОР (8 АМК)

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

$\mu_1$  - **Супраспинальная анальгезия** (изменение эмоционального восприятия, «переключение»).  $\uparrow$  выделения пролактина.

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

$\mu_3$  – Супраспинальная и спинальная анальгезия.

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

угнетение центра термо-регуляции (снижение  $t$  тела ниже нормы),  
повышение тонуса гладких мышц (миоз),  
седативный эффект (сон),

развитие эйфории (психическая зависимость),

угнетение синтеза эндорфинов (физическая зависимость)



## 2. $\delta$ ( $\delta_1, \delta_2$ , дельта) – рецепторы для диноρφина А.

Ген DOR-1.

Агонист – Дельторфин, Антагонист – Налтриндол

**Эффекты активации** – также: 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 дельта-рецепторов вызывают:**

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

**Нарушают познавательную деятельность, настроение, обоняние, двигательную активность**

## 3. $\kappa$ ( $\kappa_1$ , $\kappa_2$ , $\kappa_3$ , каппа) – лей-энкефалиновые рецепторы

Агонисты – Кетоциклазоцин, Налбуфин (не проникает через ГЭБ!).

Антагонист – нор-биналторфимин (*Nor-BNI*)

### Эффекты активации:

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

$\kappa_1$  – Спинальная анальгезия. Увеличение диуреза.

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

$\kappa_3$  – Супраспинальная анальгезия.

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

спазм гладких мышц (миоз), запор.

Изменяют питьевую и пищевую мотивации.

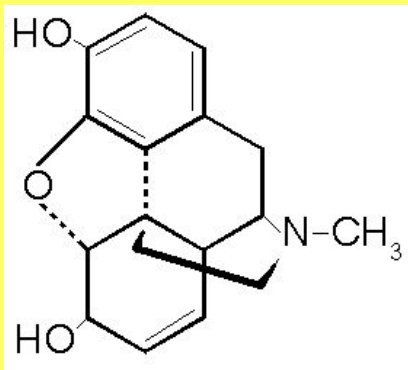
# Другие типы опиатных рецепторов

—

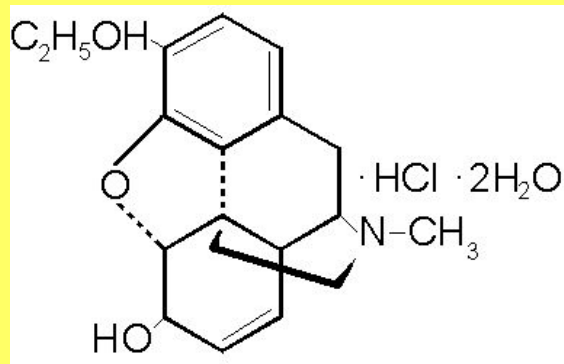
опиато-подобные рецепторы  
(орфан-рецепторы, ОНР) -  $\epsilon$ ,  $\lambda$ ,  $\tau$ ,  $\zeta$

**Другие ингибиторы болевых  
импульсов** - ГАМК, глицин,  
серотонин, дофамин и др.

**ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА  
НАРКОТИКОВ** должна обладать  
структурным и конформационным  
**сходством с тирозиновым  
остатком энкефалинов,  
динорфинов и эндорфина.**



МОРФИН



ЭТИЛМОРФИН

# Классификация

## I. Полные агонисты опиоидных р-ров

**а. Природные (опиаты)** - мю- и каппа агонисты:

Морфин (1% - 1,0), Омнопон (1% - 1,0).

Этилморфин (Дионин) - анальгезия слабее морфинной в 5-7 раз.

Метилморфин (Кодеин) - слабее морфина в 5-7 раз.

**б. Синтетические (опиоиды)** – мю-агонисты:

*Пиперидины* –

Тримеперидин (Промедол-2%-1,0) - слабее в 3-4 раза.

Фентанил, Ремифентанил (Ултива),

Пиритрамид (Дипидолор) – сильнее в 100-300 раз.

*Циклогексаноны* - Трамадол (150 мг) - слабее в 3-4 р.

*Длительного действия* - Метадон.

## II. Опиоиды с комбинированным действием

*Производные фенантрена –*

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

**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.

*Производные бензоморфана –*

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

## III. Антагонисты опиатных рецепторов

*Мю-, каппа-, дельта- антагонисты*

**Налоксон** (Наркан, 2-4 часа), **Налтрибен** (дельта-2)

**Налтрексон** (24 часа)

## Неопиоидные препараты центрального действия с анальгетической активностью:

Средства для наркоза - Азота закись, Кетамин,  
Антидепрессанты - Амитриптилин (триптизол)  
Ингибиторы ЦОГ-3 - Ацетаминофен (парацетамол),  
Противосудорожные - Карбамазепин,  
Активаторы альфа-2-рецепторов - Клонидин.

НАРКОТИКИ МАЛОЭФФЕКТИВНЫ при  
постампутационной «фантомной» боли  
(пересечение крупных нервов ведет к гибели  
афферентных клеток спинного мозга и деградации  
соответствующих рецепторов)

## **Механизм действия опиатов и опиоидов:**

**1. Взаимодействие с опиатными рецепторами → активация эндогенной антиноцицептивной системы → гиперполяризация нейронов задних рогов → нарушение выделения медиаторов боли → нарушение межнейронной передачи болевых импульсов.**

**2. Угнетение энкефалиназ – ферментов, разрушающих энкефалины.**

**Перспективные наркотические анальгетики - агонисты каппа-рецепторов, не проникающие через ГЭБ → выраженная анальгезия с дисфорией без побочных эффектов.**

**Это - ADL-10, TRK-820, и Налбуфин.**



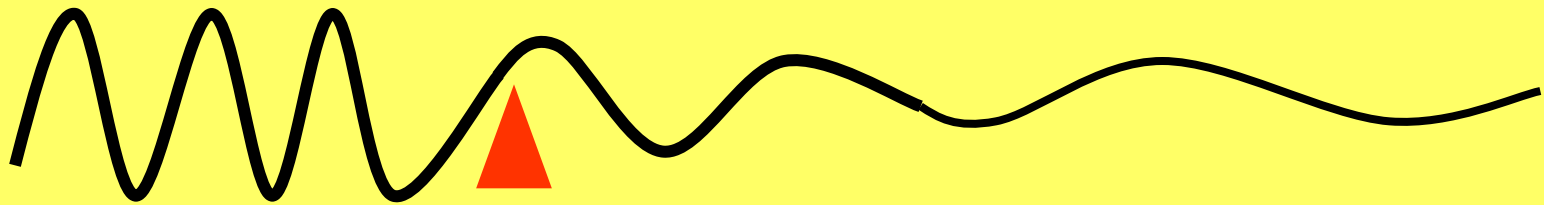
## Центральные эффекты НА (10)\*:

1. **Анальгезия** - при любых видах боли.
2. **Подавление кашлевого рефлекса** (быстрое привыкание).
3. **Эйфория**
4. **Появление привыкания** (даже после однократного приема).

Физическая зависимость 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**

**8. 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 !**

**Привыкание в отношении миоза не развивается.**

## Периферические эффекты (5)\*:

### **1. На вегетативную систему:**

Активация 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,**
- увеличение мозгового кровотока - **головная боль.**

### **3. На ЖКТ: запор + колики.**

### **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**

**Источник получения опиатов – опий** (сок мака снотворного) *Papaver somniferum* - используется более 6000 лет (клинописи Шумера, IV тыс. до н.э.).

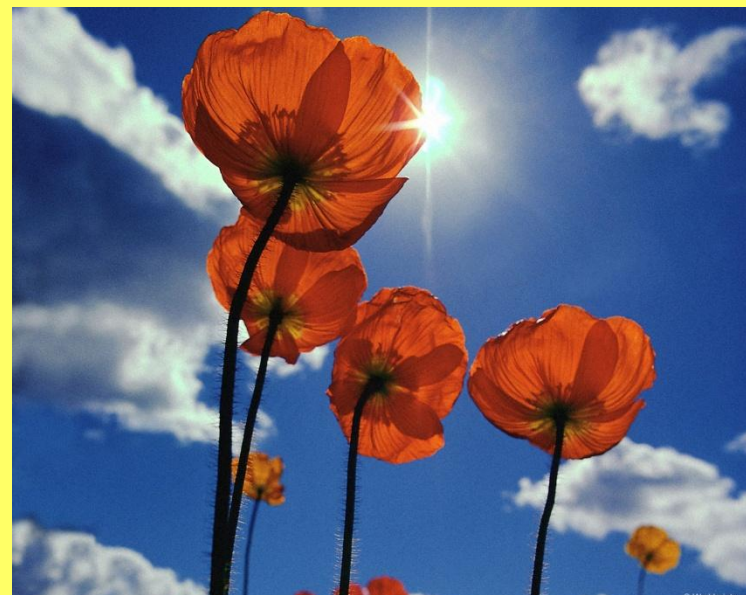
Выращивается по разрешению ООН в разных странах.

Ежегодное производство опия - 2000 т.

Опий содержит **более 20 алкалоидов (20% от веса опия) и балласт (сапонины, 80% от веса опия).**

**Алкалоиды фенантренового ряда** - морфин–10%, кодеин–0,5% - обладают анальгезирующей и противокашлевой активностью; тебаин – 0,2% - сырье для полусинтетических «опиоидов».

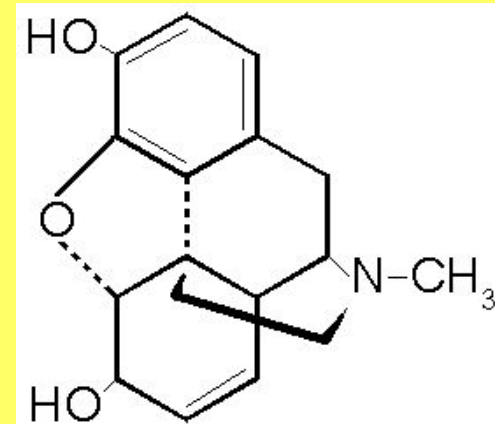
**Алкалоиды изохинолинового ряда** - спазмолитический эффект (папаверин – 1%, носкапин – 6%, лауданозин)



**Морфин** – производное фенантрена, основной алкалоид опия (10% концентрации).

**Выделен** из опия в 1806 году ганноверским фармацевтом Сертюрнером, который назвал его по имени древнегреческого бога сновидений Морфея (*Morpheus*, греч. *morphe* – форма, образ людей, животных и природных стихий), сына бога сна Гипноса.

**Химическая структура** морфина была установлена в 1925 году, а в 1952 году был осуществлен его синтез (в промышленных масштабах более целесообразно его получение из растительного сырья).



**Морфин** (как и все другие опиаты) –  
**хорошо всасывается из ЖКТ,**  
со слизистых оболочек полости носа,  
из подкожной клетчатки, из мышц.

**Накапливается** в активно крово-  
снабжающихся 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.

Героин: в США – 1 млн. потребителей, в 2 раза дороже золота по весу.

Самое наркогенное вещество –  $\alpha$ -метил-фентанил (наркогенный потенциал в 600 раз больше, чем у морфина).

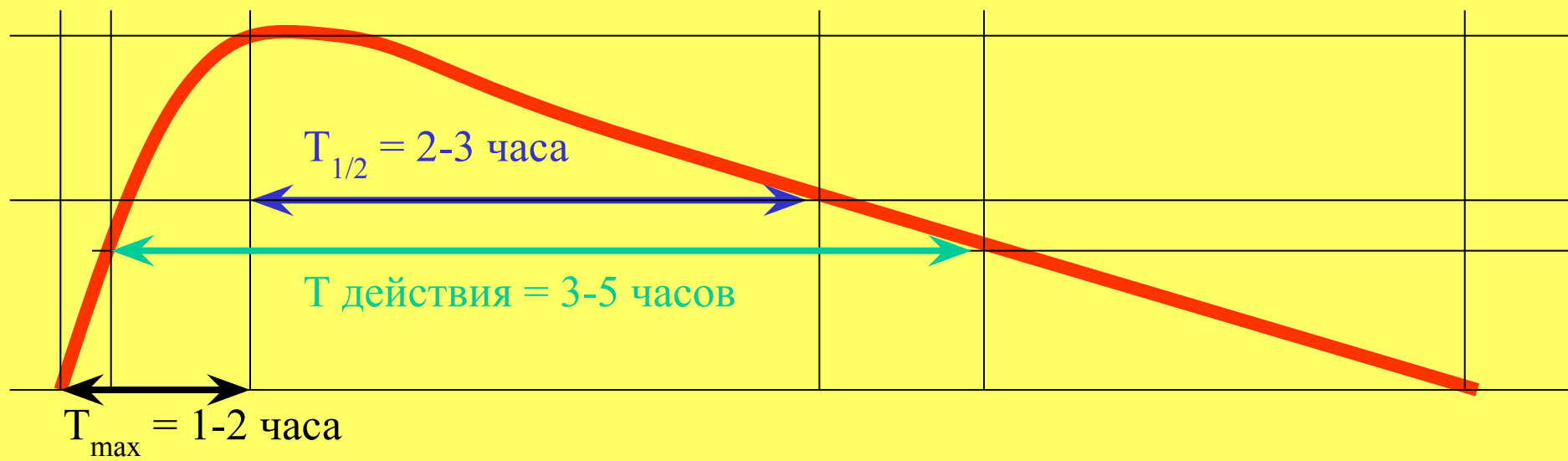
# НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ МОРФИНА –

через 10-15 минут после введения под кожу,  
и через 20-30 минут после приема внутрь.

**Пик концентрации в плазме** - через 10-30 минут после  
п/к введения и через 1-2 часа после приема внутрь.

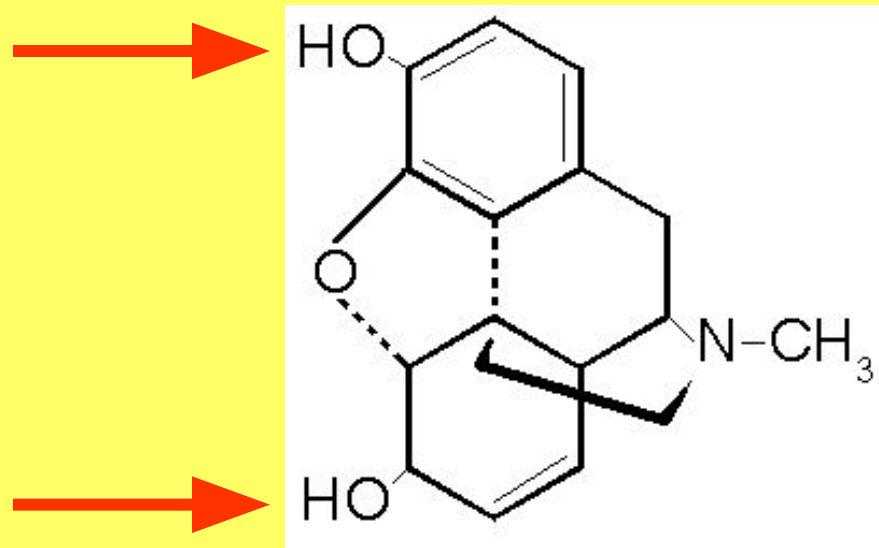
**Действие однократной дозы** - 3-5 часов.

**Период полувыведения** - 2-3 часа при приеме внутрь.





В молекуле морфина - **две свободных гидроксильных группы** - легко конъюгируют с глюконовой кислотой.



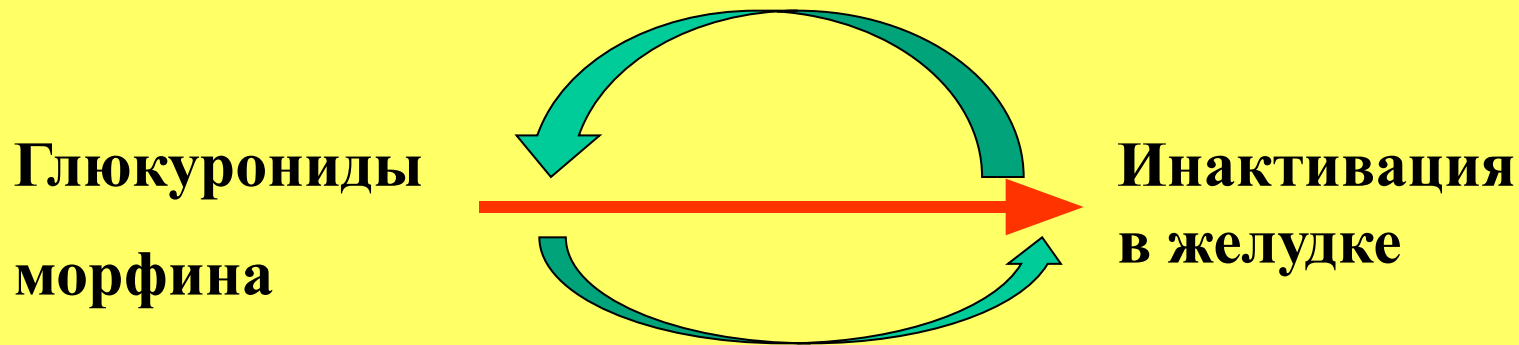
Морфин-глюкуронид **обладает более выраженным анальгетическим эффектом** по сравнению с морфином.

При почечной недостаточности - накопление активных метаболитов → длительная выраженная анальгезия.

Морфин, как и всех опиаты, на 85% превращается в полярные метаболиты, которые затем быстро экскретируются почками.

9-12% морфина - выводится в неизменном виде.

7-10% глюкуронидов морфина - **эксcretируется в желчь** и поступает в просвет желудка, откуда может снова всосаться в кровь, или (при лечении отравления морфином) **может быть удален** (промыванием желудка), **или инактивирован** (раствором калия перманганата).



**Показания к применению морфина:** выраженные болевые синдромы (онкологические больные, операции, тяжелые травмы, инфаркт миокарда).

## **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).

**Побочные эффекты:** лекарственная зависимость, тошнота, запор, миоз, гипотония, угнетение дыхательного центра, спазм гладкой мускулатуры.

## **Омнопон** – смесь алкалоидов опия

(морфин, кодеин, наркотин, папаверин и тебаин).

По фармакологическим свойствам близок к морфину.

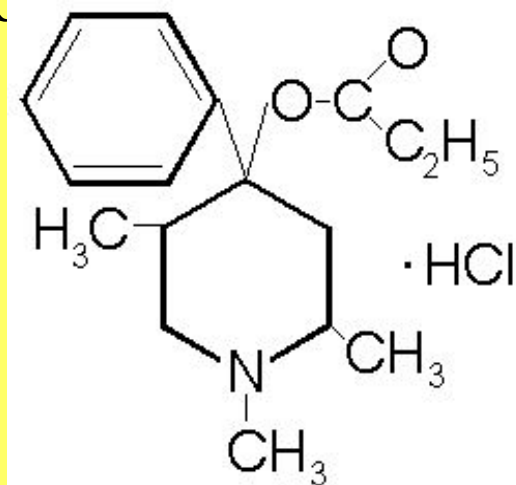
За счет папаверина **обладает спазмолитическим действием на гладкомышечные органы.**

**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:

1. **Меньше угнетает дыхательный центр** (поэтому может быть использован при беременности, в родах, и у детей),
2. **Повышает тонус маточной мускулатуры,**
3. **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 опиатных 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.



**Метадон** – производное фенил-гептил-амина.

По сравнению с морфином:

- оказывает **более длительный эффект**,
- медленнее вызывает привыкание и физическую

зависимость.

- вызывает менее выраженную (мягкую), но более длительную абстиненцию

Применяется для детоксикации и поддерживающего лечения героиновых наркоманов с частыми рецидивами.

**Левометадила ацетат** (1- $\alpha$ -ацетил-метадон)

Еще более длительное действие (внутри один раз в 2-3 дня).

Наиболее целесообразен для детоксикации в клиниках.

**Пентазоцин** – производное бензоморфанов.

Синтетический наркотический анальгетик, агонист-антагонист опиоидных рецепторов.

Способен вытеснять морфин из связи с опиатными рецепторами.

Вызывает абстинентный синдром у лиц с физической зависимостью к наркотическим анальгетикам.

# Антагонисты наркотических анальгетиков

**Налоксон** – производное фенантрена.

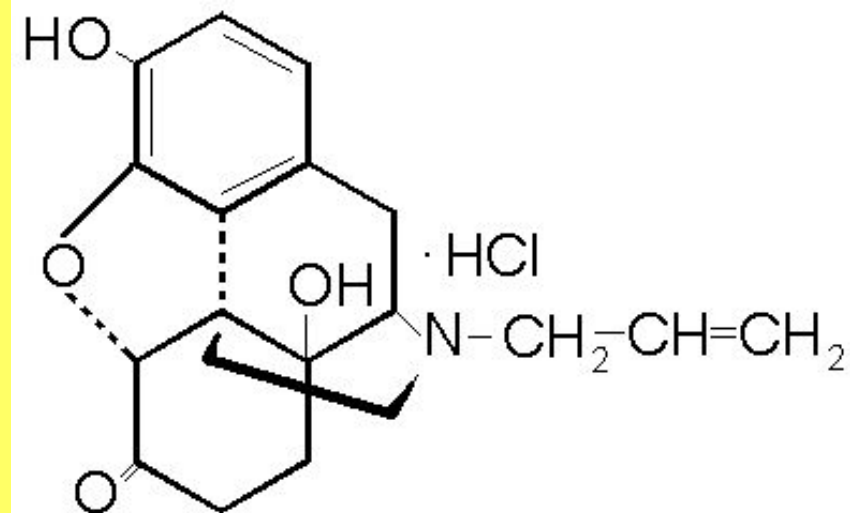
Полный конкурентный антагонист  $\mu$ ,  $\delta$ , и  $\chi$ -опиатных рецепторов, вытесняет агонисты из связи с ними.

Вызывает абстиненцию у опиатных и героиновых наркоманов.

**Показания:** интоксикация наркотическими анальгетиками (тяжелой степени) для конкурентного вытеснения их из связи с дыхательным центром.

**Противопоказания:**

гиперчувствительность



# **ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ СРЕДСТВА –**

**это ЛС, останавливающие кашель.**

Применяются при воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей, легких и плевры.

## **1. Центрального наркотического действия**

(угнетают активность нейронов кашлевого центра)

**Кодеин, Этилморфин (Дионин) - в Перечне**

## **2. Центрального ненаркотического действия**

(не активируют опиатную систему, не вызывают зависимости)

**- Глауцина гидрохлорид, Окселадина цитрат (Тусупрекс)**

## **3. Периферического действия**

(местные анестетики, снижают чувствительность слизистой

дыхательных путей) - **Преноксдиазина гидрохлорид**

(Либексин) - действует 3-4 часа

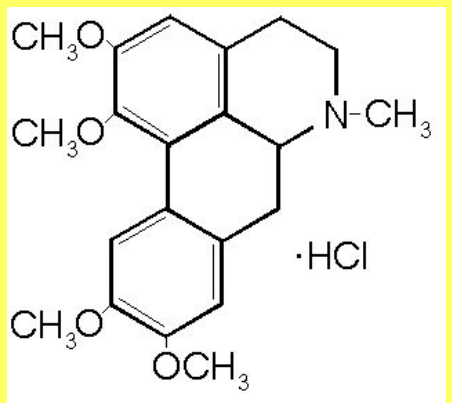
# Отхаркивающие ЛС (муколитики) –

Амброксол, Ацетилцистеин (АЦЦ),

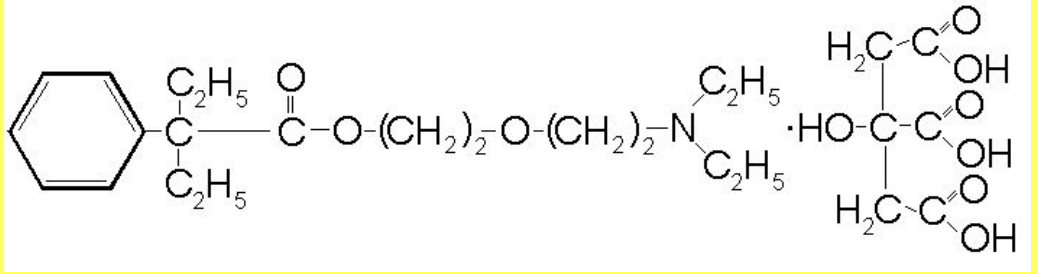
Бромгексин, Гвайфенезин, Месна, Мукалтин

# Сурфактанты (недоношенным детям)

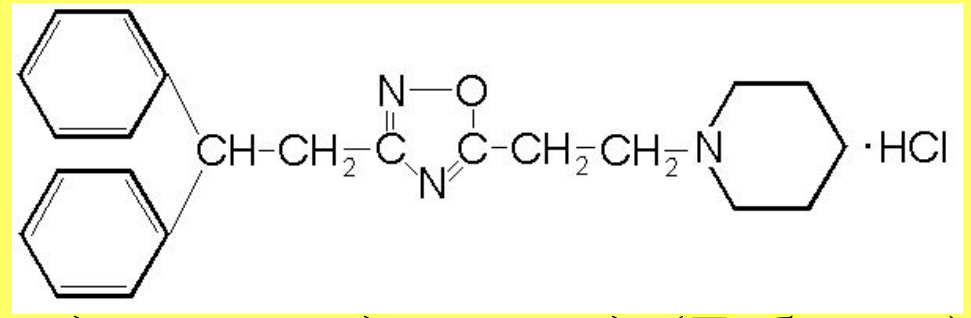
Порактант альфа (Куросурф), Экзосурф



*Глауцина гидрохлорид*



*Окселадина цитрат (Тусупрекс)*



*Преноксдиазина гидрохлорид (Либексин)*