

**ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.
М. Сеченова Минздрава России**



**Фармацевтический факультет
Кафедра фармакологии**



Тема: Анальгетики

Читает ст. преподаватель Степанова О.И.

Анальгезирующие средства –
средства, основной эффект которых
анальгезия (**обезболивание**),
не сопровождающаяся в терапевтических
дозах выключением сознания и
выраженными нарушениями
двигательных функций.

I) Средства преимущественно центрального действия.

1) Наркотические анальгетики.

1) Полные агонисты.

А) Природные нарк. анальгетики (опиаты).

Б) Синтетические нарк. анальгетики (опиоиды).

2) Частичные агонисты и агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов.

А) Частичные агонисты.

Б) Агонисты-антагонисты опиатных рецепторов.

В) Антагонисты наркотических анальгетиков. 

2) **Ненаркотические анальгетики.**

3) **Смешанные анальгетики.**

II) Анальгезирующие средства преимущественно периферического действия (НПВС)

I) Средства преимущественно центрального действия.

1) НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Наркотические анальгетики – ЛС, агонисты опиатных рецепторов антиноцицептивной (противоболевой) системы, оказывающие обезболивающее действие за счет изменения эмоционального восприятия боли без погружения в сон или утраты сознания.

Боль- сложная защитная реакция. Болевые ощущения воспринимаются в большинстве случаев специальными рецепторами (ноцицепторами), которые расположены в коже, мышцах, капсулах суставов, во внутренних органах (могут стимулироваться механическими, термическими , химическими раздражителями. Так же в развитии болевой рецепции важное значение имеют ванилоидные рецепторы , которые могут возбуждаться брадикинином, протонами, АТФ и ванилоидами(капсацин стручкового перца). Эндогенные соединения (брадикинин, гистамин, сер, простагландины) могут сенсibiliзировать эти рецепторы , а так же непосредственно вызывать боль.

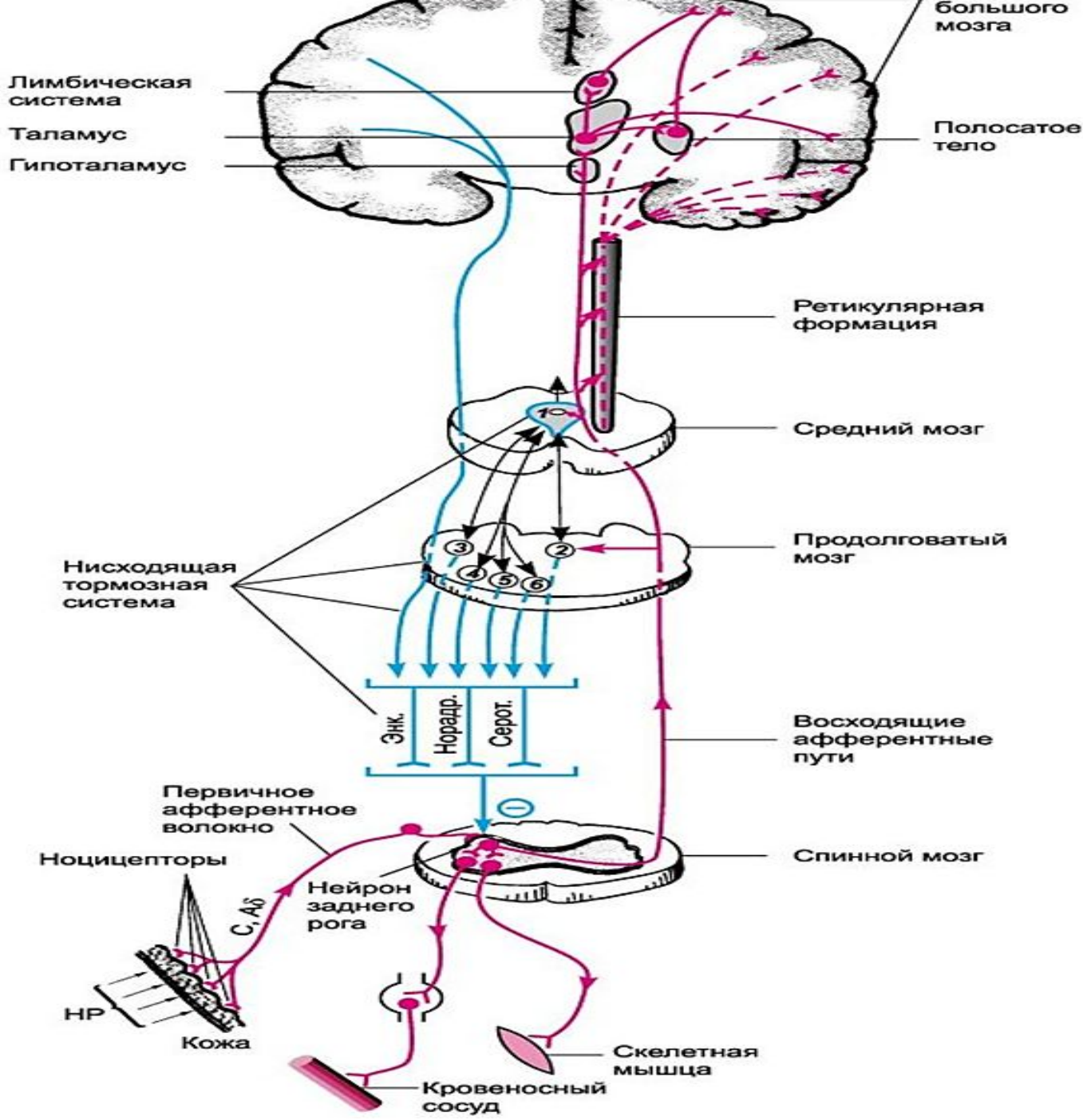
Ноцицептивные (БОЛЕВЫЕ) импульсы от источника распространяются по С- и А δ - болевым волокнам и поступают в **задние рога** спинного мозга.

Здесь (через систему вставочных нейронов) происходит переключение импульсов по **3 путям**:

В передние рога спинного мозга на двигательные мотонейроны. Их возбуждение проявляется быстрым защитным двигательным рефлексом скелетных мышц.

В боковые рога спинного мозга – на вегетативные нейроны симпатического отдела нервной системы. Стимуляция приводит к функциональной адаптации внутренних органов.

В головной мозг – к структурам восприятия и оценки боли. Запоминание ситуации, сопровождающейся болью, позволяет организму предотвращать ее в будущем.



1. околопроводное серое вещество
2. большое ядро шва
3. голубое пятно
4. большое пятно шва (большеклеточное ретикулярное пятно)
5. гигантоклеточное ретикулярное пятно
6. парагигантоклеточное ядро

Очевидно, что нейроны задних рогов спинного мозга имеют ключевое значение в восприятии и оценке боли. Активность этих нейронов находится под контролем **антиноцицептивной системы (АНТИБОЛЕВОЙ)**. В подкорковых структурах головного мозга расположены нейроны, аксоны которых образуют нисходящие тормозные пути, которые заканчиваются на нейронах задних рогов спинного мозга. Активация антиноцицептивной системы приводит к уменьшению выделения болевых медиаторов (субстанция Р, глутамат) и снижению активации вставочных нейронов, которые передают информацию о боли. Таким образом АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА ТОРМОЗИТ АФФЕРЕНТНЫЕ СИГНАЛЫ о БОЛИ.

Антиноцицептивные отделы нервной системы (нейроны околопроводного вещества, большого ядра шва, задних рогов спинного мозга) **содержат места связывания эндогенных анальгетических пептидов**

- **энкефалинов** (содержат 5 аминокислот)
 - **динорфинов** (17 аминокислот)
 - **эндорфинов** (31 аминокислота)

обеспечивающие функционирование этой системы.
Эти специфические места связывания получили название опиатных рецепторов.

НЕСКОЛЬКО ТИПОВ ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ (каждый из которых сопряжен с G-белками):

1. μ (мю) – рецепторы. Их активация эндогенным агонистом (-эндорфином) сопровождается угнетением аденилатциклазы (снижается уровень цАМФ) и изменением функции калиевых ионных каналов. Это приводит к след эффектам:

1. -изменение эмоционального восприятия чувства боли (супраспинальная анальгезия)

2 -развитие эйфории и лекарственной зависимости

1. -угнетение дыхательного и сосудодвигательного центров и центра кашлевого рефлекса

3 -развитие физической зависимости.

4.- седативный эффект

5 - брадикардия

6 -миоз

7- снижение моторики желудочно-кишечного тракта.

2. δ (дельта) – рецепторы. Активация этого типа опиатных рецепторов мет-энкефалином и лей-энкефалином сопровождается угнетением аденилатциклазы и блокадой кальциевых каналов. Это приводит к след эффектам :

- 1.-супраспинальная анальгезия т.е. на уровне центральных структур головного мозга (эффект выражен в 15 раз меньше по сравнению с эффектом активации μ -рецепторов)
2. -угнетение проводящей системы сердца (брадикардия)
- 3.- снижение моторики желудочно-кишечного тракта
- 4.-- угнетение дыхания

1.к (капша) – рецепторы. Активация (-рецепторов динорфином A_{1-17} сопровождается блокадой кальциевых каналов. Это приводит к след эффектам:

1.- угнетение проведения болевых импульсов на уровне спинного мозга (спинальная анальгезия)

1.--успокаивающий (седативный) эффект

2.- миоз

3.- ДИСфория

4.- небольшое снижение моторики ЖКТ

За счет структурного и конформационного сходства с тирозиновым остатком энкефалинов, динорфинов и эндорфинов **наркотические анальгетики являются экзогенными лигандами – агонистами опиатных рецепторов**

Кроме того, наркотические анальгетики ингибируют энкефалиназы – ферменты, разрушающие энкефалины, а также стимулируют активность парасимпатической (холинергической) нервной системы.

Типы опиатных рецепторов и эффекты их активации.

Тип рецепторов и их эндогенные лиганды.	Локализация в ЦНС опиоидных рецепторов, принимающих участие в регуляции ноцицепции.	Эффекты
<p>μ (мю) лиганды-Эндоморфины</p>	<p>Неостриатум, кора головного мозга, таламус, гипокамп, прилежащее ядро, миндалевидное тело, поверхностный слой серого вещества задних рогов спинного мозга, большое ядро шва, околопроводное серое вещество</p>	<p>Анальгезия (супраспинальная), эйфория, лекарственная зависимость, седативный эффект, угнетение дыхательного центра, угнетение центра кашлевого рефлекса, стимуляция центров блуждающих нервов (брадикардия), стимуляция центров глазодвигательных нервов (миоз), снижение моторики желудочно-кишечного тракта.</p>
<p>δ (дельта) Лиганды-энкефалины</p>	<p>Обонятельная луковица, кора головного мозга, неостриатум, прилежащее ядро, таламус, гипоталамус, ствол головного мозга, поверхностный слой серого вещества задних рогов спинного мозга.</p>	<p>Анальгезия (супраспинальная), угнетение дыхания, снижение моторики желудочно-кишечного тракта, брадикардия</p>

к (каппа)

Лиганды-динорфины

Кора головного мозга, прилежащее ядро, перегородка, межножковое ядро

Анальгезия (спинальная), дисфория, седативный эффект, стимуляция центров глазодвигательных нервов (миоз), небольшое снижение моторики желудочно-кишечного тракта.
Возможна физическая зависимость

Для наркотических анальгетиков характерны центральные и периферические эффекты, которые, в-основном, опосредованы стимуляцией разных видов опиатных рецепторов.

Центральные эффекты

наркотических анальгетиков:

1. Высокая **анальгезирующая активность** при любых видах боли.
2. Подавление **кашлевого рефлекса** (к эффекту быстро развивается привыкание).

3. **Эйфория** От греч. (*eu* - хорошо, *phero* - переношу.)- развитие приятных ощущений и состояние свободы от тревог и проблем. Это является причиной развития лекарственной зависимости (психической и физической). Физическая зависимость проявляется абстинентным синдромом (синдром лишения), развивающимся при прекращении повторных приемов наркотика вследствие угнетения выработки эндогенных лигандов опиатных рецепторов (возможно развитие зависимости после однократного приема). У некоторых больных и здоровых людей, не испытывающих боли, может развиваться ощущение беспокойства и разбитости (**дисфория**).



4. Появление **привыкания** при повторном приеме. Привыкание развивается вследствие угнетения экзогенными веществами выработки эндогенных агонистов опиатных рецепторов в ЦНС (по механизму отрицательной обратной связи). Привыкание проявляется потребностью в увеличении повторно вводимых доз препарата.

5. **Седативный эффект** – у молодых здоровых людей наркотические анальгетики могут вызывать сонливость, нарушение способности к рассуждению (без утраты памяти) и поверхностный сон. Эффект опосредован (-типом рецепторов.

6. Дозозависимое **угнетение дыхания** за счет подавления реакции дыхательного центра на двуокись углерода. Дыхание становится редким и глубоким при введении терапевтических доз. В токсических дозах развивается очень редкое поверхностное дыхание, вплоть до полной его остановки. Для восстановления чувствительности дыхательного центра используются антагонисты опиатных рецепторов.

7. Повышение тонуса скелетных мышц (преимущественно мышц-сгибателей и дыхательных мышц). Эффект опосредован (-типом рецепторов и реализуется на уровне спинного мозга.

8. Снижение температуры тела ниже нормы (вне зависимости от исходного уровня). Эффект связан с центральным угнетением центра терморегуляции в таламусе и снижением теплопродукции.

9. Тошнота и рвота, усиливающиеся при движении – развиваются из-за активации триггерной хеморецепторной зоны рвотного центра.

10. Миоз - сужение зрачков, являющееся характерным признаком приема опиатов. Привыкание в отношении миоза не развивается.

Периферические эффекты наркотических анальгетиков:

1) На вегетативную систему: активация биосинтеза и выделения ацетилхолина, серотонина и гистамина – **сухость во рту** (уменьшение выделения слюны), которые устраняются антагонистами опиатных рецепторов и м-холинолитическими средствами. Привыкание к этим эффектам не развивается. Возможны также расширение сосудов конъюнктивы глаз и покраснение кожи, зуд в области крыльев носа и крапивница.

2) На эндокринную систему: **активация секреции и высвобождения антидиуретического гормона, пролактина и соматотропного гормона**, торможение выделения лютеинизирующего гормона.

3) На сердечно-сосудистую систему наркотические анальгетики не оказывают выраженного влияния. Однако на фоне применения приема препаратов возможно расширение сосудов кожи. Для наркотических анальгетиков характерны: угнетение проводимости миокарда, **брадикардия**, увеличение мозгового кровотока и повышение внутричерепного давления. Эффекты опосредованы стимуляцией (-типа рецепторов.

желудка и сфинктеров кишечника, что приводит к развитию запора. Сокращение гладкой мускулатуры желчевыводящих путей, в результате могут возникнуть спастические боли (колики).

5). На мочеполовую систему: снижение почечного кровотока, активация секреции и высвобождения антидиуретического гормона и повышение тонуса сфинктеров мочевого пузыря приводят к **уменьшению образования мочи и нарушению мочевыведения.** Задержка мочи и повышение тонуса мочеточников могут вызвать при мочекаменной болезни почечную колику.

6). На миометрий: **снижение тонуса мускулатуры матки.**

КЛАССИФИКАЦИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ И ИХ АНТАГОНИСТОВ



1) Полные агонисты те. агонисты к о всем видам

р е ц . - **μ, δ, κ**

А) Природные нарк. анальгетики (опиаты)

Источником получения природных наркотических анальгетиков является опий - сок мака снотворного (*Papaver somniferum*). Опий используется в качестве болеутоляющего средства более 6000 лет (в Древнем Египте, Греции и Риме). В.А. СЕРТЮРНЕР (1783-1841). В 1806 г. выделил из снотворного мака алкалоид морфин. Это был первый алкалоид, полученный в очищенном виде

---Алкалоиды фенантренового ряда (**морфин, кодеин**) обладают анальгезирующей и противокашлевой активностью;

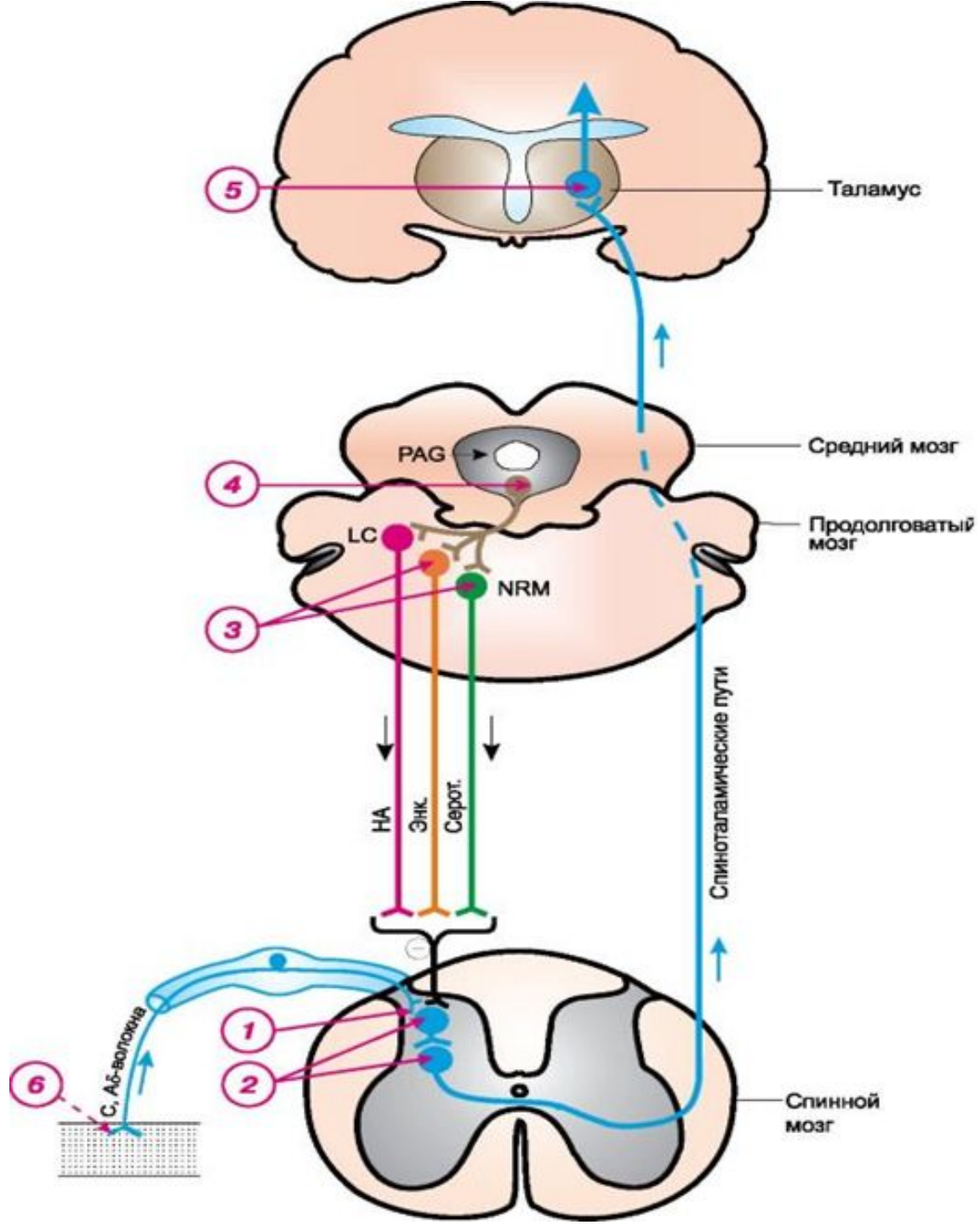
---Алкалоиды изохинолинового ряда обладают спазмолитическим эффектом (**папаверин**), или являются предшественниками полусинтетических опиоидов и антагонистов опиатных рецепторов (тебаин).

Опиаты - агонисты с низкой и умеренной активностью.

Анальгетический эффект морфина обусловлен его стимулирующим влиянием на опиоидные рецепторы на разных уровнях ЦНС. См схему.

1 - влияние на пресинаптические рецепторы первичных афферентов (приводит к снижению высвобождения медиаторов, например субстанции Р, глутамата); **2** - влияние на постсинаптические рецепторы нейронов заднего рога спинного мозга, приводящее к угнетению их активности; **3, 4** - активация антиноцицептивной системы среднего и продолговатого мозга (центральное серое вещество, ядра шва) усиливает нисходящее тормозное влияние на проведение болевых импульсов в задних рогах спинного мозга; **5** - угнетение межнейронной передачи болевых импульсов на уровне таламуса; **6** - при воспалении снижение чувствительности окончаний афферентных нервов. PAG - околотоводопроводное серое вещество; LC - голубое пятно; NRM - большое ядро шва; HA - адренергические волокна; Энк. - энкефалинергические волокна; Серот. - серотонинергические волокна; минус - тормозное влияние.

Влияя на кору и лимбическую систему, изменяют субъективно-эмоциональную оценку боли – боль перестает восприниматься как тягостная эмоция.



Возможные точки приложения действия морфина.

-- Морфина гидрохлорид (Долтард, Морфилонг)

Морфин – производное фенантрена, основной алкалоид опия (10% концентрации). как и все другие опиаты, морфин хорошо всасывается из ЖКТ, через слизистые оболочки полости носа, из мест подкожного и внутримышечного введения.

Морфин плохо преодолевает тканевые барьеры, однако при ацетилировании в организме двух гидроксильных групп, он превращается в активный метаболит – **диацетилморфин (героин)**, который значительно быстрее проникает через гематоэнцефалический барьер в мозг, где оказывает анальгетический эффект. В мозге диацетилморфин гидролизуется до моноацетилморфина, и далее – до морфина.

Слабое развитие у новорожденных детей гематоэнцефалического барьера приводит к высокому уровню поступления морфина в мозг, и риску интоксикации с угнетением дыхания.

Действие морфина развивается через 10-15 минут после введения под кожу, и через 20-30 минут после приема внутрь. Пик концентрации в плазме достигается через 10-30 минут после подкожного введения и через 1-2 часа после приема внутрь.

Действие однократной дозы продолжается 3-5 часов. Период полувыведения составляет 2-3 часа при пероральном приеме.

Наличие в молекуле морфина двух свободных гидроксильных групп позволяет ему легко конъюгировать с глюкуроновой кислотой

Основные эффекты

морфина

- Анальгезия--Эйфория
- Формирование физической и психической лекарственной зависимости
- Седативное действие и снотворное действие (Сон, вызванный морфином, обычно поверхностный и легко прерывается внешними раздражителями)
- Угнетение дыхания (Морфин (начиная с терапевтических доз) угнетает центр дыхания, снижая его возбудимость к углекислоте и рефлекторным воздействиям. Сначала наступает урежение частоты дыханий, которое компенсируется увеличением их амплитуды. При повышении дозы до субтоксической ритм дыхания снижается еще больше,. Нередко отмечается неправильный дыхательный ритм, возможно периодическое дыхание (при токсических дозах вещества). При отравлении морфином смерть наступает от паралича центра дыхания.)
- Противокашлевое действие (угнетает центральные звенья кашлевого рефлекса и обладает выраженной противокашлевой активностью).
- Миоз (связано с возбуждением центров глазодвигательного нерва)
- Брадикардия (морфин возбуждает центр блуждающих нервов, особенно в больших дозах.
- Гипотермия (связана с угнетением центра терморегуляции, расположенного в гипоталамусе. Однако отчетливая гипотермия наблюдается только при введении больших доз морфина). Однако отчетливая гипотермия наблюдается только при введении больших доз морфина

- Рвота (как правило, действует угнетающе. Однако в части случаев он может вызывать тошноту и рвоту. Связывают это с возбуждающим действием морфина на хеморецепторы пусковой зоны (*trigger zone*), расположенной на дне IV желудочка и активирующей центр рвоты)
- Угнетение секреции гонадотропных гормонов
- Угнетение секреторной активности ЖКТ и др желез (сухость во рту, глазах, носоглотке, диспепсические расстройства)
- Увеличение секреции пролактина
- Увеличение секреции антидиуретического гормона (морфин оказывает стимулирующее влияние на определенные центры гипоталамуса. В частности, это приводит к повышению выделения антидиуретического гормона (вазопрессина) и уменьшению диуреза.)
- Повышение тонуса мышц-сгибателей.
- Повышение тонуса гладких мышц. (бронхов, сфинктеров, ЖКТ, мочеточников). (многие гладкомышечные органы, содержат опиоидные рецепторы. В отличие от алкалоидов опия изохинолинового ряда (например, папаверина) морфин стимулирует гладкие мышцы, повышая их тонус). Замедление продвижения содержимого по желудочно-кишечному тракту (так как уменьшается прпульсивная способность моторики желудка в результате увеличения тонуса мышц.)

(онкологические больные, операции, тяжелые травмы, инфаркт миокарда).

Противопоказания к морфину: дыхательная недостаточность, паралитические, спастические и обструктивные заболевания ЖКТ, запор, детский (и старше 60 лет) возраст, беременность, черепно-мозговая травма и хирургические заболевания органов брюшной полости (до установления диагноза), бронхиальная астма, пониженная секреция поджелудочной железы

Побочные действия морфина: лекарственная зависимость, тошнота, запор, миоз, гипотония, угнетение дыхательного центра, спазм гладкой мускулатуры и др.

--- **Оmnopон** – раствор для инъекций, содержащий смесь алкалоидов опия - морфин, кодеин, наркотин, папаверин и тебаин. Препарат близок по фармакологическим свойствам к морфину. За счет папаверина обладает спазмолитическим действием на гладкомышечные органы.

--- Кодеин – производное фенантрина, алкалоид опия (0,5% концентрации). Для использования в качестве лекарственного средства кодеин синтезируется из морфина (метилированное производное). Кодеин является агонистом (– рецепторов и обладает всеми свойствами наркотических анальгетиков. По сравнению с морфином, кодеин в большей степени угнетает кашлевой рефлекс (см.раздел «Противокашлевые препараты»).

Б) Синтетические нарк. Анальгетики (опиоиды)

Тримеперидин – синтетический опиоид ,оригинальный отечественный наркотический анальгетик (М.Д.Машковский, В.И.Ищенко), синтезированный в 50-х годах XX века в Институте органической химии АН СССР (И.Н.Назаров и др.) Тримеперидин, в отличие от морфина, в меньшей степени угнетает дыхательный центр (поэтому может быть использован при беременности, в родах, и у детей), повышает тонус маточной мускулатуры, оказывает спазмолитический эффект (поэтому может использоваться при почечных и печеночных коликах).

Фармакокинетические параметры тримеперидина аналогичны морфину.

Показания: выраженный болевой синдром (травмы, злокачественные новообразования, послеоперационный период и др.), подготовка к операции, роды (обезболивание).

Противопоказания: дыхательная недостаточность. Побочные действия: тошнота, рвота, слабость, головокружение. Возможно развитие лекарственной зависимости.

Фентанил – производное фенилпиперидина. Вследствие высокой липофильности быстро проникает в ткани мозга и накапливается в жировой ткани, где подвергается медленному метаболизму. Из-за быстрого проникновения в мозг, у фентанила, по сравнению с другими наркотическими анальгетиками, наиболее короткое время наступления обезболивающего эффекта. Поэтому его применяют парентерально (внутривенно) для быстрого обезболивания перед и во время хирургической операции, во время инфаркта миокарда, назначая в комбинации с нейролептиком дроперидолом (нейролептаналгезия). Последние годы успешно используется трансдермальная система фентанила для лечения хронических болей (пластыри с фентанилом наносят на кожу через каждые 72 ч).

Показания: премедикация перед хирургическими операциями, осуществление вводного наркоза, послеоперационная анестезия, нейролептаналгезия.

Противопоказания: и побочные эффекты фентанила соответствуют эффектам морфина; кроме того, после его применения возможна кратковременная ригидность грудных мышц.

Метадон – производное фенилгептиламина, сходное по эффектам с морфином, но оказывающее более продолжительный эффект.

Привыкание и физическая зависимость развиваются значительно более медленно, чем при применении морфина. Абстиненция после прекращения приема метадона менее выражена (мягкая абстиненция), но более продолжительна, чем при отмене морфина.

Эти свойства метадона делают возможным его применение для детоксикации и поддерживающего лечения героиновых наркоманов с частыми рецидивами. Родственное метадону соединение левометадила ацетат (1-(-ацетил-метадон), имеет еще более продолжительный период полувыведения, может применяться внутрь один раз в 2-3 дня, и является наиболее целесообразным для проведения детоксикации в клиниках.

2) Частичные агонисты и агонисты антагонисты опиоидных рецепторов

А. Частичные агонисты

Бупренорфин – частичный агонист μ -опиоидных рецепторов. По анальгетической активности в 20–30 раз превышает морфин и действует дольше (6–8 ч). По эффективности сравним с морфином. Вводится парентерально и сублингвально. При сублингвальном применении действие наступает через 25–35 минут и продолжается 8–12 часов (применяют для неотложной помощи при массовых травматических поражениях – оказывает противошоковое действие, облегчает транспортировку пострадавших).

Б) Агонисты- антагонисты

Пентазоцин - производное бензоморфанов, синтетический наркотический анальгетик из группы агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов. (Агонист к δ и κ -рецепторов и антагонист μ -рецепторов). Анальгетические свойства в основном обусловлены стимуляцией κ - рецепторов. Механизм анальгетического действия связан со стимуляцией опиатных рецепторов, расположенных в ЦНС и в периферических тканях, что вызывает активацию антиноцептивной системы и изменение эмоционального восприятия боли.

Наряду с этим проявляет свойства антагониста - способен вытеснять морфин из связи с опиатными рецепторами, обуславливая развитие абстинентного синдрома у лиц с физической зависимостью к наркотическим анальгетикам.

По анальгетической активности уступает морфину , но в меньшей степени угнетает дыхание. Так как пентазоцин не вызывает эйфорию. (которая связана со стимуляцией μ -рецепторов) , а может вызывать дисфорию, то при его применении меньше риск возникновения лекарственной зависимости. Начало эффекта и его максимальная выраженность отмечаются, соответственно, через 2-3 мин и 15-30 мин после внутривенного введения; через 15-30 мин и 30-60 мин после внутримышечного и энтерального введения. Продолжительность действия - до 3 ч.

Показания: выраженный болевой синдром, инфаркт миокарда.

Противопоказания: гиперчувствительность, дыхательная недостаточность, бронхиальная астма, черепно-мозговая травма, органические поражения мозга, эпилепсия, желчнокаменная болезнь, мочекаменная болезнь, печеночно-почечная недостаточность.

Ограничения к применению: беременность, кормление грудью, детский возраст (до 1 года).

Побочные действия: привыкание, лекарственная зависимость, синдром отмены, угнетение дыхания, бронхоспазм, тошнота, рвота, запоры, задержка мочи, состояние наркотического опьянения, аритмии сердца, аллергические реакции.

Бупрофанол- стимулирует κ - рецепторы и выступает в роли антагониста μ – рецепторов. Применяют для премедикации перед хирургическими операциями, во время операций и для послеоперационного обезболивания. В меньшей степени, чем морфин угнетает дыхание. Бупрофанол повышает давление в легочной артерии и увеличивает работу сердца, в связи с чем его не рекомендуют принимать при инфаркте миокарда.

Налбуфин- агонист κ - рецепторов и антагонист μ –рецепторов. По анальгетической активности близок к морфину, но меньше угнетает дыхание. Практически не влияет на гемодинамику, применяется при различных болевых синдромах, а так же при инфаркте миокарда.

Продолжительность действия до 6 часов.

В) Антагонисты опиоидных рецепторов. (Антагонисты наркотических анальгетиков)

Налоксона гидрохлорид (Наркан) – производное фенантрена, полный конкурентный антагонист, **δ, μ, κ-опиатных рецепторов**, вытесняющий агонисты из связи с ними. Вызывает синдром абстиненции у опиатных и героиновых наркоманов. Применяется при интоксикация наркотическими анальгетиками (тяжелой степени) для конкурентного вытеснения их из связи с дыхательным центром. Водится внутривенно, действует 3-4 часа.

Противопоказания: гиперчувствительность.
Побочные эффекты: морфиновая абстиненция, тремор, потливость, тахикардия, тошнота, рвота, психомоторное возбуждение.

Налтрексон- эффективен при приеме внутрь, действует до 24 ч. Уменьшает или предотвращает эффекты, вызванные опиоидами. Снижает потребление алкоголя. Используется при алкогольной зависимости, для предотвращения эйфории при лечении наркоманов.

Для внутривенного введения создан и длительно действующий (10 ч) антагонист - **налмефен**

2. Ненаркотические анальгетики

Ненаркотические анальгетики – болеутоляющие средства, не вызывающие лекарственной зависимости в отличие от наркотических анальгетиков.

К ненаркотическим анальгетикам относятся препараты разных групп с разными механизмами действия, в том числе и препараты НПВС.

Метамизол-натрий - производное пиразолона, входит в состав комбинированных препаратов: баралгин, брал, темпалгин, пенталгин и др. Препарат обладает выраженным анальгезирующим, жаропонижающим действием. Анальгезирующий эффект связан с угнетающим влиянием метамизола на синтез простагландинов (ПГ) в ЦНС, а именно, он угнетает фермент циклооксигеназу (ЦОГ), уменьшая образование ПГ E_2 участвующего в развитии болевой. Особенно выражен анальгетический эффект метамизола при воспалении. Этот периферический анальгетический эффект обусловлен угнетением в очаге воспаления синтеза ПГ E_2 и угнетением синтеза и действия брадикининов и субстанции P, повышающих чувствительность болевых рецепторов к механическим и химическим раздражителям.

Жаропонижающий эффект метамизола-натрия связан с нарушением синтеза ПГ E_1 в центре терморегуляции, расположенном в гипоталамусе. Понижение температуры сопровождается расширением периферических сосудов кожи, потоотделением и повышенной теплоотдачей. Эффект снижения температуры тела проявляется только на фоне лихорадки.

Препарат легко всасывается из ЖКТ и быстро создает высокую концентрацию в крови. Выводится почками.

Побочные эффекты: аллергические реакции, нарушения кроветворения. Из-за часто возникающих тяжелых отрицательных реакций этот препарат официально запрещен в большинстве стран

Парацетамол(ацетаминофен)- является производным пара-аминофенола, его жаропонижающее и болеутоляющее действие было открыто в 1893 году Мерингом. Противовоспалительное действие препарата менее выражено. Механизм жаропонижающего и анальгезирующего действия – см. метамизол. Парацетамол быстро и полностью всасывается из ЖКТ в кровь, всасывание уменьшается при приеме препарата с пищей, богатой углеводами. $T_{1/2}$ - 1-4 часа. Выделяется в основном почками, 2-3% - в неизмененном виде. Продолжительность действия препарата небольшая – 3-4 часа.

Парацетамол хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), но плохо проникает в воспаленные ткани.

Побочные эффекты: гепатотоксическое и нефротоксическое действие; тошнота, головокружение; кожная сыпь с зудом и другие аллергические реакции; нарушения кроветворения.

Детям при повышении температуры тела до 39⁰С не рекомендуют назначать жаропонижающие средства (только детям группы риска по развитию судорог), так как лихорадка носит защитный характер, при высокой температуре стимулируется иммунная система и прекращается размножение многих микроорганизмов.

Также к ненаркотическим анальгетикам можно отнести НПВС **Амтолмети**
Н

гуацил (Найзилат), который оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, десенсибилизирующее действие, влияет на таламические центры болевой чувствительности, увеличивает порог болевой чувствительности рецепторного аппарата, обладает оксид-азот-ассоциированным гастропротекторным эффектом. Амтолметин гуацил представляет собой модификацию хорошо известного толметина, который уже более 40 лет применяется в медицинской практике. Это надежный, действенный анальгетик с выраженными противовоспалительными свойствами, с доказанным терапевтическим потенциалом для купирования острой боли, лечения хронических ревматических заболеваний. Амтолметин гуацил обладает сразу несколькими механизмами, обеспечивающими его отчетливые гастропротективные свойства, связанные в первую очередь с подавлением активности ингибиторов iNOS, что приводит к существенному повышению концентрации NO в слизистой оболочке ЖКТ. Помимо этого, амтолметин гуацил усиливает секрецию бикарбоната, являющегося основой щелочного буфера слизистой оболочки желудка. **Препарат хорошо переносится при длительных курсах терапии.**

выраженным анальгетическим. По силе анальгетической активности Кеторолак превосходит большинство НПВС, таких как диклофенак, ибупрофен, кетопрофен и многие другие. Обладает также умеренными противовоспалительными свойствами. Оказывает жаропонижающее действие. Препарат не влияет на опиоидные рецепторы, не обладает седативным и анксиолитическим действием. Не подавляет активность дыхательного центра, не вызывает эйфории и лекарственной зависимости, не вызывают спазма гладкой мускулатуры внутренних органов.

При приеме внутрь в ЖКТ всасывается быстро и практически полностью. Биодоступность при приеме per os составляет 80-100%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30-50 минут после приема внутрь, после внутримышечного введения – через 15 мин. Выводится почками Продолжительность действия около 4—6 ч, иногда до 10 часов. Кеторолак должен назначаться кратковременно – не более 5 суток. Необходимо соблюдать осторожность, особенно при парентеральном введении и избегать назначения в высоких дозах и длительно.

антидепрессанты. За счет угнетения обратного нейронального захвата норадреналина и серотонина активируют нисходящую антиноцицептивную систему, угнетающую передачу болевых импульсов на уровне спинного мозга. Эффективны при хронических болях. Используется при невралгии различной этиологии, при фантомных болях

Закись азота – применяется ингаляционно, обладает выраженными анальгетическими свойствами, используется для уменьшения болевого синдрома при инфаркте миокарда, при родах, в послеоперационном периоде, при кратких хирургических вмешательствах.

Карбамазепин – блокатор натриевых каналов, применяется как противоэпилептическое средство. Как анальгетик эффективно при невралгии тройничного нерва.

Баклофен- агонист ГАМК-рецепторов, применяют при болезненных мышечных спазмах.

Так же анальгетическими свойствами обладают такие препараты как **дифенгидрамин, соматостатин, кальцитонин, клонидин, кетамин и др.**

3) Смешанные анальгетики

(т.е. опиоидная и неопиоидная активность)

К смешанному типу действия можно отнести **Трамадол (трамал)**- центральный неселективный агонист δ , μ , κ -рецепторов + влияние на адренергическую и серотонинергическую передачу (нарушается обратный нейрональный захват NA и Ser в нисходящих антиноцицептивных путях, в результате чего усиливается нисходящее торможение на проведение болевых импульсов на уровне спинного мозга). Трамадол по активности уступает морфину. Практически отсутствует угнетение дыхания и по сравнению с морфином обладает незначительным наркотическим действием (**НЕ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ НАРКОТИКОВ**)

применяется при послеоперационных болях и др. болевых синдромах (инфаркт миокарда, злокачественные опухоли, травмы). Назначают парентерально, внутрь и ректально.

II. Анальгезирующие средства преимущественно ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ (нестероидные противовоспалительные средства – НПВС)

Воспаление является защитной реакцией организма, его органов и

тканей на повреждающие факторы, относится к числу наиболее

распространенных типовых патологических процессов и одновременно

представляет собой важную защитно-приспособительную реакцию. Основная роль воспаления — ограничение и удаление повреждающих факторов, а также

восстановление поврежденных тканей. Любое воспаление включает три

основных компонента: альтерацию - повреждение клеток и тканей;

расстройство микроциркуляции с экссудацией и миграцией клеток крови;

пролиферацию - размножение клеток и восстановление целостности

поврежденной ткани. Патогенез воспаления представляет собой сложное

сочетание нервных, гуморальных и эффекторных механизмов

Общие проявления воспаления включают:

-лихорадку,
-реакции кроветворной ткани с развитием лейкоцитоза, -
повышение СОЭ, ускорение тканевого метаболизма, -
измененную иммунологическую реактивность, явления
интоксикации организма.

Клиническими признаками воспаления являются «rubor»
покраснение (гиперемия); «calor» местное повышение
температуры (гипертермия); «tumor» тканевой отёк (следствие
гиперосмии); «dolor» боль (гипералгия); «functio laesa»
нарушение функции, а также местный ацидоз (следствие
гипоксии в области воспаления). Боль - наиболее частая
причина обращения пациента за медицинской помощью.

Механизм 1.противовоспалительного действия НПВС обусловлен ингибированием биосинтеза простагландинов E_2 и I_2 в очаге воспаления за счет нековалентного связывания с ЦОГ. НПВС наиболее эффективны при болях воспалительного характера.

2.Анальгетическое действие НПВС, в основном, обусловлено периферическим действием, связанным с блокадой синтеза простагландинов E_2 и I_2 и уменьшением действия брадикинина на ноцицепторы (простагландины E_2 и I_2 сенсibiliзируют нервные окончания к действию брадикинина). НПВС наиболее эффективны при болях воспалительного характера.

3. Жаропонижающее (антипиретическое) действие НПВС

также связано со способностью блокировать синтез простагландинов. При воспалении интер-лейкин-1 стимулирует выработку простагландина E_2 в гипоталамусе, что приводит к лихорадке. Снижение активности ИЛ-1 и биосинтеза простагландинов в гипоталамусе, за счет ингибирования ЦОГ-2 или ЦОГ-3 (парацетамол), приводит к развитию жаропонижающего действия. Жаропонижающий эффект ненаркотических анальгетиков используется при заболеваниях, сопровождающихся повышением температуры тела выше $38^\circ C$, а также при меньшей гипертермии, если она сопровождается риском судорожного синдрома (маленькие дети) или плохо переносится. Нормальная температура тела при приеме НПВС снижается незначительно.

Неселективное ингибирование ЦОГ влечет за собой ряд последствий, связанных со снижением синтеза эйкозаноидов в нормальных физиологических состояниях (ЦОГ-1). **Основной побочный эффект у неселективных НПВС**

– *ульцерогенное действие* – связано напрямую с ингибированием ЦОГ-1, снижением синтеза защитных простагландинов группы E, обладающих гастропротекторными свойствами (увеличивают секрецию слизи и гидрокарбонатного иона, уменьшают секрецию соляной кислоты, улучшают кровообращение в слизистой оболочке желудка). Этот процесс вызывает нарушение в балансе факторов агрессии и защиты в желудке и влечет за собой изъязвление слизистой, вплоть до обильных кровотечений из ЖКТ. !!! Для предупреждения этого побочного эффекта зачастую советуют запивать НПВС большим объемом воды!!! Категорически не рекомендуется запивать НПВС щелочным питьем, т.к. в результате химических взаимодействий значительно снижается активность НПВС, являющихся по своей структуре слабыми кислотами.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 в терапевтических дозах ингибируют преимущественно индуцируемую воспалением форму циклооксигеназы, поэтому побочные эффекты, связанные с ингибированием ЦОГ-1, встречаются у них существенно реже (8—15%), и возникают обычно при длительном приеме препаратов. Длительное применение селективных препаратов (при противовоспалительной терапии) **сопровождается индукцией экспрессии гена ЦОГ-2 (по механизму обратной связи)**. Это вызывает необходимость увеличения дозы приема препаратов, что в свою очередь снижает **селективность**. Также среди общих побочных эффектов стоит выделить гепатотоксичность, нефротоксичность, лейкопению, тромбоцитопению, нейтропению, колонотоксичность, аллергические реакции.

Угнетение синтеза простагландинов, функции тромбоцитов, высокая степень связывания препаратов с белками плазмы крови, могут привести к характерным межлекарственным взаимодействиям при назначении НПВС с препаратами других групп

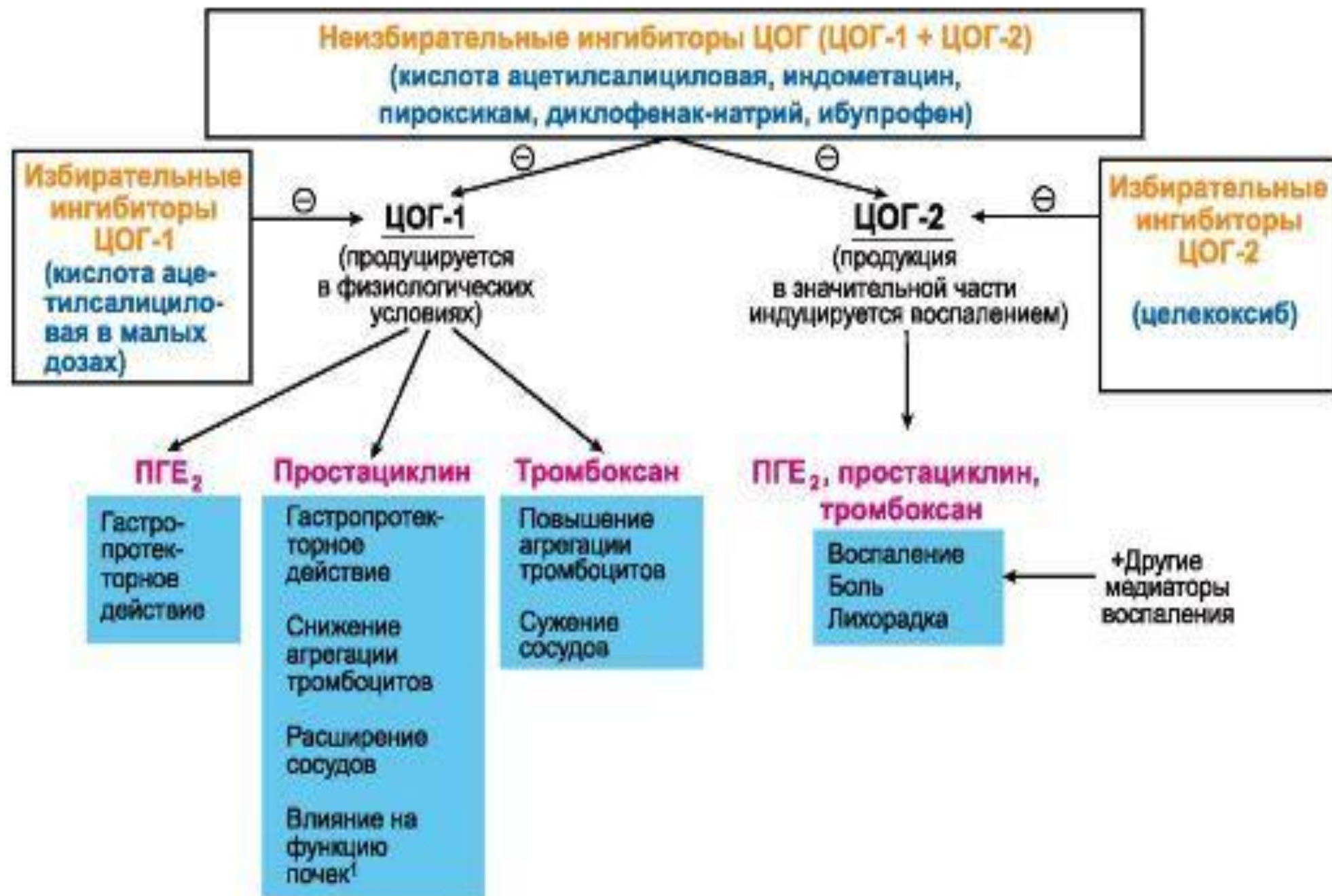
КЛАССИФИКАЦИЯ НПВС

- **Нестероидные противовоспалительные средства**
- 1. НПВС с анальгетическим действием и слабовыраженной противовоспалительной активностью:
 - Производные пиразолона: метамизол, пропифеназон, аминофеназон
 - Производные парааминофенола: фенацетин, парацетамол
 - Производные гетероарилуксусной кислоты: кеторолак
- 2. НПВС с анальгетическим и противовоспалительным действием:
 - Производные салициловой кислоты: ацетилсалициловая кислота
 - Производные арилуксусной кислоты: диклофенак
 - Производные арилпропионовой кислоты: ибупрофен, кетопрофен, напроксен
 - Производные индолуксусной кислоты: индометацин
 - Производные эноликовой кислоты:
 - а. Паризолидиндионы: фенилбутазон, фепразон
 - б. Оксикамы: пироксикам, лорноксикам, мелоксикам
 - Производные анраниловой кислоты: мефенамовая кислота, этофенамат
 - Некислотные производные:
 - а. Алкалоны: набуметон
 - б. Производные сульфонида: нимесулид
 - в. Коксибы: целекоксиб, парекоксиб

В практике чаще используют клиническую классификацию НПВС, основанную на селективности действия препаратов в отношении

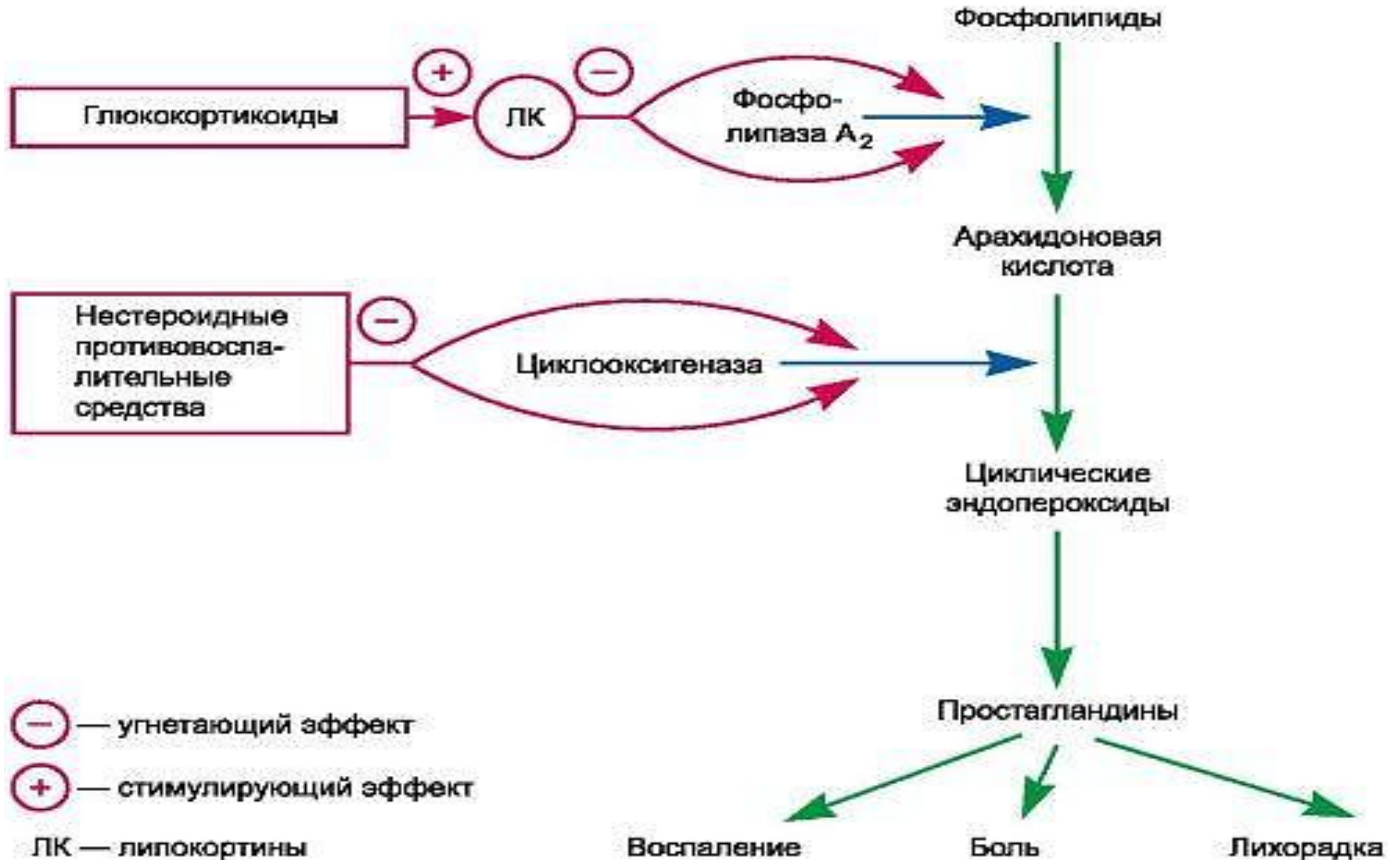
ЦОГ:

1. Высокоселективные (необратимые) ингибиторы ЦОГ-1:
 2. ацетилсалициловая кислота (75-300 мг/сут). Обладает намного большим сродством к ЦОГ-1, чем к ЦОГ-2. Сродство к ЦОГ-2 настолько небольшое, что можно говорить о высокой селективности к ЦОГ-1.
 - 3.2 Неселективные (обратимые) ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2:
 4. ибупрофен, лорноксикам, диклофенак, ацеклофенак и др
 5. Селективные (обратимые) ингибиторы ЦОГ-1:
ацетилсалициловая кислота (0,5-1,0г/сут), индометацин, кетопрофен, пироксикам, напроксен
 6. Селективные (обратимые) ингибиторы ЦОГ-2:
мелоксикам, нимесулид
 7. Высокоселективные (обратимые) ингибиторы ЦОГ-2:
целекоксиб, парекоксиб
- Отдельно следует рассматривать парацетамол, являющийся ингибитором ЦОГ-3 (в ЦНС), однако противовоспалительным эффектом данный препарат не обладает.

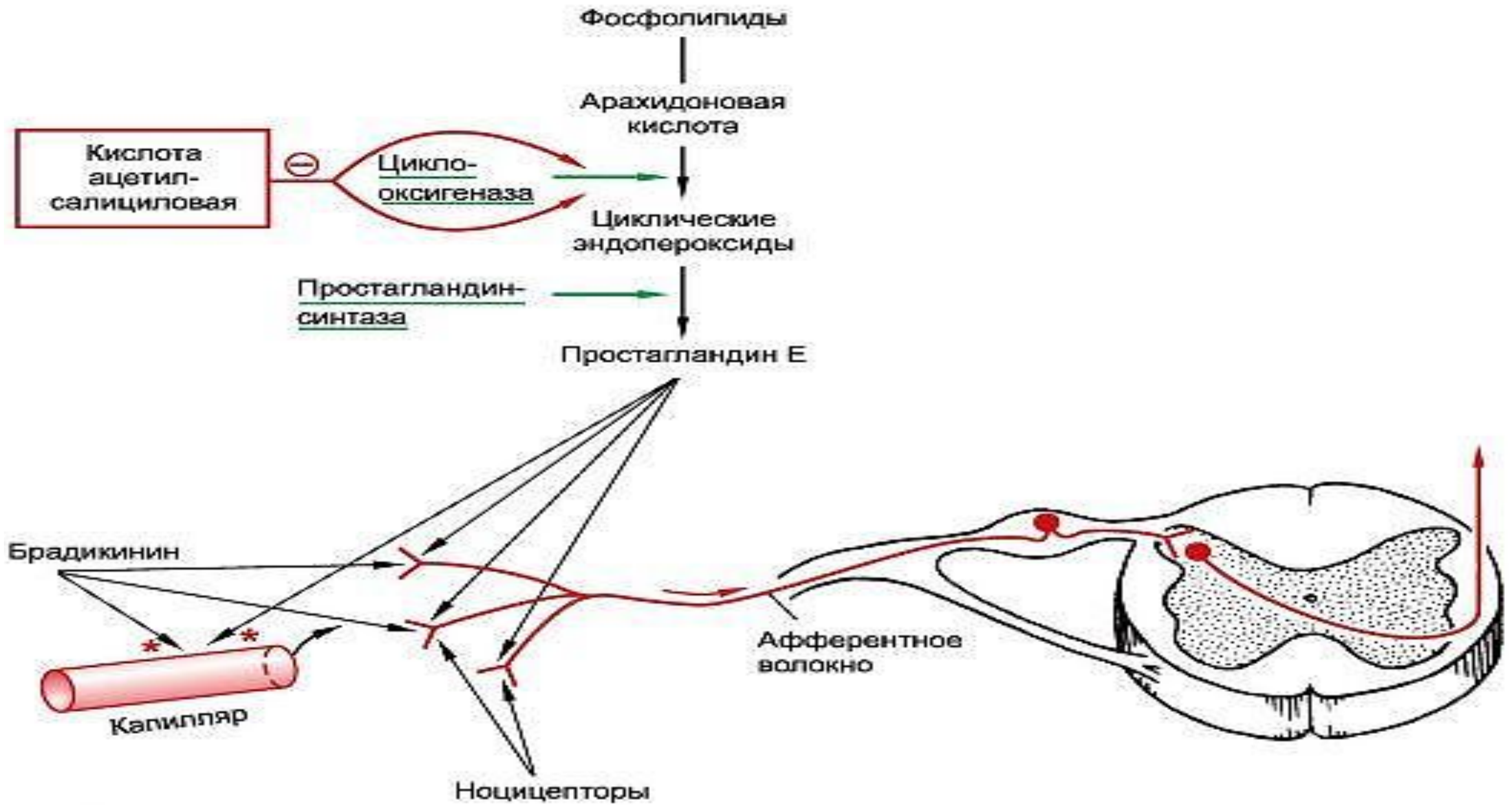


¹ Повышение почечного кровотока, уменьшение реабсорбции Na⁺ и воды.

Влияние противовоспалительных средств на биосинтез простагландинов



Механизм анальгетического действия кислоты ацетилсалициловой



⊖ — тормозной эффект

* — влияние на микроциркуляцию и проницаемость сосудистой стенки