

**Анальгетические
(болеутоляющие,
обезболивающие) средства
Наркотические (опиоидные)
анальгетики**

Кафедра фармакологии ДГМА

Профессор Ш.М. Омаров
2015 г.

Наркотические (опиоидные) анальгетики

- Подавляют восприятие боли,
- Повышают переносимость боли,
- Уменьшают эмоциональную окраску,
- Вызывают лекарственную зависимость.

Анальгезия (греч. *an* – отрицание; *algos* – боль) – утрата болевой чувствительности.

Опий

Опий (греч. *opos* – сок) – высохший млечный сок снотворного мака *Papaver somniferum*.

Действие опия на человека описали греческий врач Теофраст (372-287 лет до новой эры), Парацельс (1493-1541) и Томас Сиденхем (1624-1689).

В состав опия входят алкалоиды (20%) и сапонины. Алкалоиды опия представлены производными фенантрена и изохинолина.

Структуру фенантрена имеют морфин (10%), кодеин (0,5%) и тебаин (0,2%). Из них анальгетиками являются морфин и кодеин (греч. *kodeia* – маковая головка. Производные изохинолина – папаверин (1%), носкапин (6%), лауданозин – являются миотропными спазмолитиками.

Морфин (морфей – бог сна) был выделен фармацевтом Вильгельмом Сертюрнером в 1806 г.

Функции опиоидных рецепторов

Тип рецепторов	Эндогенные лиганды	Локализация	Функции
μ (мю) ОР3	Эндоморфины	Неостриатум, кора головного мозга, таламус, гиппокамп, спинной мозг	Анальгезия, седативный эффект, эйфория, физическая зависимость, угнетение дыхания, запоры, брадикардия, миоз
δ (дельта) ОР1	Энкефалины	Кора головного мозга, обонятельная луковица, неостриатум, таламус, гипоталамус, спинной мозг	Анальгезия, угнетение дыхания, запор
κ (каппа) ОР2	Динарфины	Кора головного мозга, перегородка, межножковое ядро	Анальгезия, седативный эффект, дисфория, миоз, запор, физическая зависимость

Лиганды опиоидных рецепторов

Рецепторы	Селективные лиганды		Эндогенные лиганды
μ (мю)	агонисты	антагонисты	
	DAMGO энкефалин	STOP	Мет- энкефалин
	Морфин		β-Эндорфин
	Фентанил		
κ (каппа)	Кетоциклозацин	Нор-биналторфимин	Динарфин А
	Спирадолин		
δ (дельта)	Дельтофин	Налтриндол	Лей-энкефалин
	DPDPE энкефалин		

Подтипы опиоидных рецепторов

- $\mu 1$, $\kappa 3$, $\delta 1$ и $\delta 2$ вызывают супраспинальную анальгезию.
- $\mu 2$, $\kappa 1$ и $\delta 2$ участвуют в спинальной анальгезии.

Болевые рецепторы

- Болевые ощущения воспринимаются рецепторами «ноцицепторами» (лат. *nocere* – повреждаю).
- Они расположены в коже, мышцах, суставных капсулах, надкостнице, брюшине и плевре.
- Стимуляторами болевых рецепторов являются простагландины (PGE₂), брадикинин, гистамин, серотонин, калий.

Ноцицептивная система

- Эта система воспринимает, проводит болевые импульсы и формирует реакции на боль.
- Болевые импульсы воспринимаются задними рогами спинного мозга. Далее передаются в головной мозг по трем путям. Спиноталамический путь оканчивается на вентробазальных ядрах таламуса. Спиноретикулярный и спиномезэнцефалический пути достигают интраламинарных ядер таламуса после переключений в продолговатом и среднем мозге.
- Таламус выполняет функцию коллектора, где собирается и анализируется сенсорная информация.
- Болевой поток из таламуса поступает в кору лобной доли головного мозга, где формируются ощущение боли.

Антиноцицептивная система

- Система нарушает восприятие боли, проведение болевых импульсов и формирование реакций на боль.
- Выделение нейромедиаторов боли тормозят рецепторы опиодов, каннабиоидов, глицина, ГАМК.
- Супраспинальная антиноцицептивная система представлена ядрами среднего мозга, оказывающих нисходящее тормозное влияние на передачу болевых стимулов за счет серотонин-, норадрен-, энкефалинергических и других нейронов.
- Опиоидная антиноцицептивная система представлена нейронами серого вещества головного мозга. Медиаторами системы являются пептиды: лей-энкефалин, мет-энкефалин, динорфин А и В, бета-эндорфин.

Классификация опиоидных агонистов и антагонистов

- Анальгетики – полные агонисты:
 - фенантрены: морфин, кодеин, этилморфин;
 - пиперидины: промедол, фентанил, ремифентанил, притрамид, просидол;
 - циклогексанолы: трамадол.
- Анальгетики – агонисты-антагонисты и частичные агонисты:
 - фенантрены: бурпенорфин, буторфанол, налбуфин;
 - бензомарфаны: пентазоцин.
- Антагонисты наркотических анальгетиков:
 - фенантрены: налорфин, налоксон, налтрексон.

Фармакодинамика опиоидов

Влияние на кору головного мозга:

- Морфин вызывает μ -эффекты: эйфорию, седацию, чуткий и богатый сновидениями сон. Эйфорию поддерживает также повышенная секреция дофамина в головном мозге.
- Пентазоцин и налорфин вызывают κ -эффекты: депрессию и галлюцинацию - за счет подавления высвобождения дофамина.
- Бупроприон и налбуфин вызывают дисфорию реже и мягкой форме.

Фармакодинамика опиоидов

Влияние на гипоталамус и железы внутренней секреции:

- Морфин уменьшает рилизинг-гормоны для гонадотропинов и АКТГ, поэтому подавляет секрецию ФСГ, ЛГ, АКТГ, ГКС и тестостерона, повышает выделение пролактина, СТГ и АДГ. В больших дозах вызывает усиление теплоотдачи и гипотермию.

Влияние на средний мозг:

- Морфин вызывает миоз и легкий спазм аккомодации.

Влияние на спинной мозг:

- Морфин усиливает спинальные сухожильные рефлексы, но подавляет супраспинальные рефлексы.

Фармакодинамика опиоидов

Влияние на продолговатый мозг:

- Морфин угнетает чувствительность дыхательного центра к CO₂ и ацидозу, при этом сохраняется активирующее действие каротидных клубочков. Дыхание становится редким и глубоким, затем редким и поверхностным. При отравлении развивается дыхание Чейн-Стокса с последующим параличом дыхательного центра.
- Фентанил не только значительно угнетает дыхательный центр, но и вызывает ригидность дыхательной мускулатуры («деревянная грудная клетка»).
- Морфин, кодеин и этилморфин обладают противокашлевым действием.
- Морфин возбуждая блуждающий нерв вызывает брадикардию и бронхоспазм (также освобождает гистамин из тучных клеток).
- Морфин стимулирует хеморецепторы триггерной зоны рвотного центра, вызывая тошноту у 40% людей, а рвоту - у 15%.
- При отравлении морфином угнетается сосудодвигательный центр.

Фармакодинамика опиоидов

Влияние на **сердечно-сосудистую систему:**

- Морфин вызывает ортостатическую гипотензию вследствие брадикардии и вазодилатации (освобождение гистамина и повышение CO_2 в крови).
- Промедол вызывает тахикардию при введении в вену.
- Пентазоцин и буторфанол учащают пульс и повышают давление в аорте и легочной артерии, конечно-диастолическое давление и работу сердца, поэтому противопоказаны при инфаркте.

Фармакодинамика опиоидов

Влияние на гладкую мускулатуру:

- Морфин вызывает бронхоспазм, спазм сфинктеров желудка (удлиняет эвакуацию до 12-20 часов), кишечника, желчевыводящих и мочевыводящих путей, тормозит пропульсивную перистальтику кишечника, вызывает запор.
- Морфин повышает давление в желчном пузыре в 10 раз, подавляет рефлекс на мочеиспускание и дефекацию, расслабляет матку, удлиняет роды, нарушает дыхание плода.
- Промедол повышает сократимость матки, не препятствуя открытию шейки матки, дыхательные расстройства у плода развиваются реже.

Применение опиоидов

- Наркотические анальгетики **показаны** при острой боли, угрожающей развитием болевого шока, у больных с инфарктом миокарда, травмами и ожогами, коликой (желчная, почечная, кишечная); болевой синдром при опухоли.
- Опиоиды применяются для премедикации перед операцией, а также в послеоперационном периоде.
- Пентазоцин и промедол показаны для обезболивания родов.
- Фентанил применяют для нейролептанальгезии (+дроперидол) и атаралгезии (+диазепам).
- Опиоиды **противопоказаны** детям до 1 года, морфин – до 3 лет, при сильном истощении, угнетении дыхания, черепно-мозговой травме.
- Фентанил запрещен при операции кесарева сечения, выраженной легочной гипертензии, пневмонии, бронхиальной астме, ателектазе, паркинсонизме.
- Бупрофанол и пентазоцин не назначают при инфаркте миокарда и сердечной недостаточности.

Острое отравление морфином

- **Симптомы отравления:** эйфория, утрата болевых реакций, гипотермия, внутричерепная гипертензия, отек мозга, судороги, ступор, **кома**, аритмия, артериальная гипотензия, отек легкиз, **миоз**, рвота, задержка мочеиспускания и дефекации, дыхание редкое, смерть от **паралича дыхательного центра**.
- **Неотложные меры:** искусственная вентиляция легких, отсасывают бронхиальное отделяемое; введение антагонистов опиоидов налоксона или налтрексона; промывание желудка перманганатом калия (0,02%), активированный уголь, форсированный или перитонеальный диурез.

Хроническое отравление опиоидами

- Наркомания характеризуется психической и физической зависимостью и привыканием.
- На этапе физической зависимости отмена наркотика сопровождается абстинентным синдромом по типу синдрома отдачи через 5-7 дней.
- Признаки абстинентного синдрома: страстное желание принять наркотик, усталость, раздражительность, бессонница, тревога, дисфория, боль, атаксия, тахипноэ, гипертермия, зевота, тошнота, рвота, диарея, миоз, потливость, гусиная кожа, повышение АД.
- Спустя 6 месяцев после прекращения приема наркотиков сохраняется тревога, бессонница, дыхательные расстройства.
- Привыкание (толерантность) позволяет переносить 250-500 мг морфина без симптомов острого отравления.
- Бупренорфин, буторфанол, налбуфин, пентазоцин вызывают лекарственную зависимость реже, чем полные агонисты (морфин, промедол и др.).