

# ФАРМАКОЛОГИЯ ЦНС

**НАРКОТИЧЕСКИЕ**

***(ОПИОИДНЫЕ)***

***АНАЛЬГЕТИКИ***

# **Анальгезирующие средства (анальгетики)**

- —избирательно ↓ или устраняют болевую чувствительность (анальгезия) в результате резорбтивного действия ,**
- не вызывают потерю сознания,**
- не ↓ другие виды чувствительности (температурную, тактильную и др.)**
- не нарушают двигательных функций**

# Определение понятия

## «**боль**»

- неприятное субъективное переживание, сигнализирующее об угрозе или наличии нарушения функций органов, связанное с угрожающим или прошедшим повреждением тканей – сенсорное ощущение, присущее сознанию.

# БОЛЬ

- сложная защитная реакция
- воспринимается специальными рецепторами (Р)
- ноцицепторами, расположенными:

- в коже,
- мышцах,
- капсулах суставов,
- внутренних органах,
- надкостнице ;

Р могут стимулироваться раздражителями :

- механическими,
- термическими
- химическими.

# **НОЦИЦЕПТИВНЫЕ ИМПУЛЬСЫ**

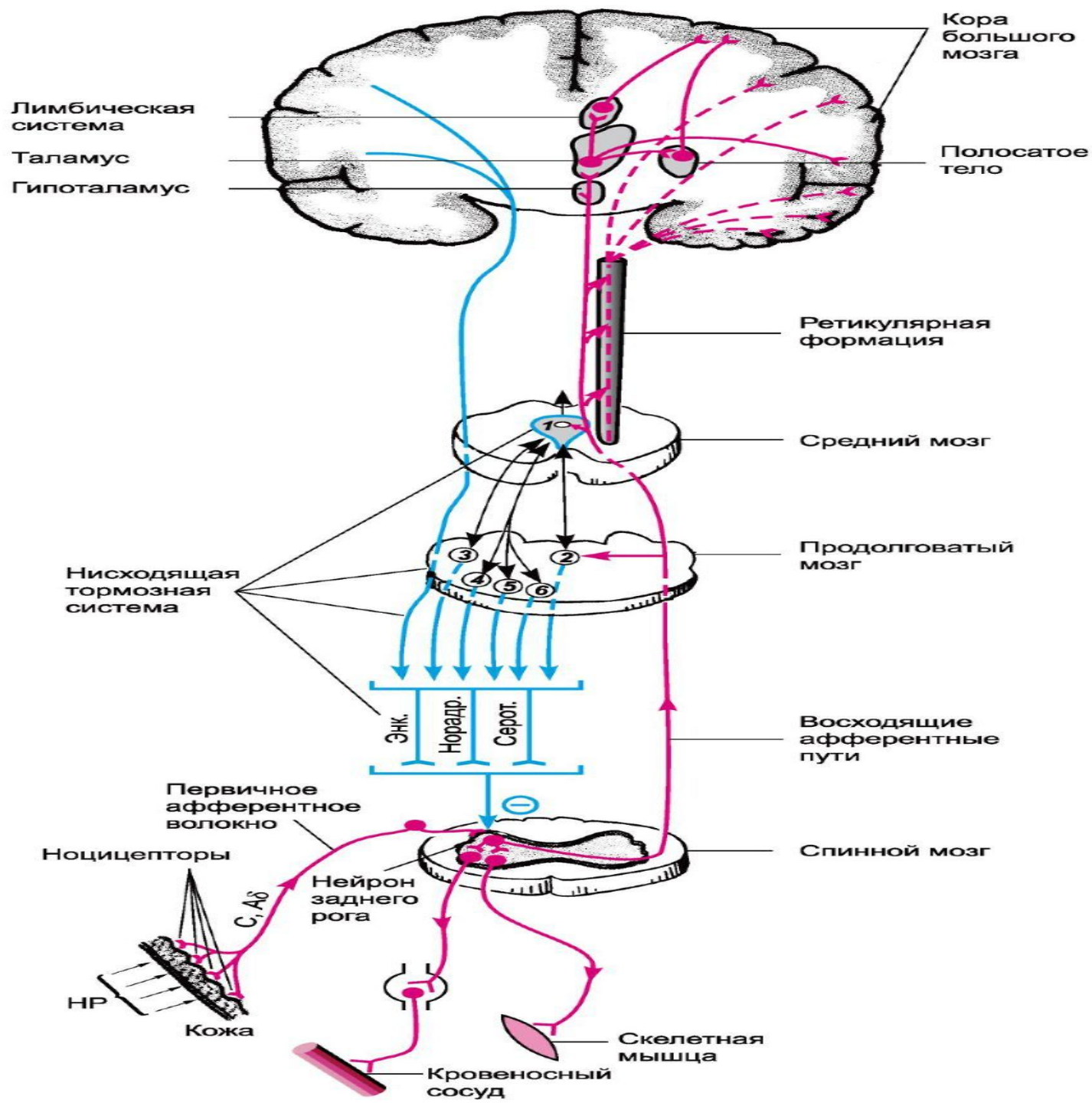
- **распространяются по C-, и A<sub>δ</sub>-  
волокну афферентных нервов,**
- **поступают к нейронам задних  
рогов спинного мозга,**
- **переключаются на вставочный  
нейрон.**

**Нейроны задних рогов спинного  
мозга имеют ключевое значение  
в восприятии и оценке болевой  
информации.**

## **ЧЕРЕЗ СИСТЕМУ ВСТАВОЧНЫХ НЕЙРОНОВ**

**возбуждение направляется по трем путям:**

- **в передние рога спинного мозга — на двигательные мотонейроны — быстрый защитный двигательный рефлекс;**
- **в боковые рога спинного мозга — нейроны симпатического отдела — функциональная адаптации внутренних органов (например, повышение артериального давления);**
- **в головной мозг — к высшим структурам восприятия и оценки боли —**
  - стволу головного мозга,
  - ретикулярной формации,
  - таламусу,
  - лимбической системе,
  - коре головного мозга.



# АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ СИСТЕМА

**В подкорковых структурах головного мозга:**

- *В нейронах серого околопроводного вещества***
- *В большом ядре шва***
- *В парагигантоклеточном, большеклеточном ретикулярных ядрах***
- *В голубом пятне***

**расположены нейроны, аксоны которых образуют нисходящие тормозные пути, заканчивающиеся на нейронах задних рогов спинного мозга.**



**Иммунохимический анализ** показал:

- на нейронах *этих подкорковых структур* находятся **опиоидные рецепторы** — с ними взаимодействуют эндогенные анальгетические пептиды:
- **энкефалины** (содержат 5 аминокислот),
- **динорфины** (содержат 17 аминокислот)
- **эндорфины** (содержат 31 аминокислоту).

Нисходящие тормозные пути — это так же:

- *норадренергические,*
- *серотонинергические*
- *пуринергические нейроны*
- определенную роль играют *каннабиноидные рецепторы.*

# Каннабиоидная система

- – СВ<sub>1</sub> и СВ<sub>2</sub> рецепторы.
- Их активируют производные арахидоната – анандамид (*ананда* – блаженство) и 2-арахидонил-глицерол.
- Психотропный агонист – Δ<sup>9</sup>-тетра-гидро-каннабиол.

# КЛАССИФИКАЦИЯ АНАЛЬГЕТИКОВ

## I. Средства преимущественно центрального действия

### A. Опиоидные (наркотические) анальгетики

1. Агонисты
2. Агонисты-антагонисты и частичные агонисты

### Б. Анальгетики смешанного действия (опиоидный и неопиоидный компоненты)

### В. Неопиоидные препараты с анальгетической активностью

1. Неопиоидные (ненаркотические) анальгетики (производные парааминофенола)
2. Препараты из различных фармакологических групп с анальгетическим компонентом действия

## II. Средства преимущественно периферического действия

Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства.

# ОПИОИДНЫЕ (НАРКОТИЧЕСКИЕ) АНАЛЬГЕТИКИ

- Опи́й (от греч. opos – сок) – высохший на воздухе млечный сок из надрезов на незрелых коробочках снотворного мака (*Papaver somniferum*)
- В состав опия входит более 20 алкалоидов:
  1. Производные фенантрена (**морфин 10%, кодеин, тебаин, нарцеин и др.**) обладают анальгетическими свойствами и противокашлевой активностью.
  2. Производное изохинолина (**папаверин**) оказывает миотропное спазмолитическое действие
  3. Фармакологические свойства опия



# ИСТОРИЯ ФАРМАКОЛОГИИ ОПИЯ

- Первые сведения о эффективности опия при боли:
- Первые сведения на табличках Шумера - IV в. до н.э.
- Греческий врач Теофраст – III в. до н.э.
- Парацельс и Сиденхем – возрождение в средние века.
- Ганноверский врач Вильгельм Сертюрнер в 1806 г выделил из опия морфин, назвал его по имени бога сна Морфея (*Morpheus*).
- Маршалл Гэйтс осуществил в 1952 г синтез морфина, однако в промышленных масштабах более целесообразным оказалось его получение из растительного сырья.

# КЛАССИФИКАЦИЯ

## 1. Полные агонисты опиоидных рецепторов

- *Природные наркотические анальгетики (опиаты - производные фенантрена) : морфина гидрохлорид (долтард, морфилонг), омнопон (пантопон), кодеин.*
- *Синтетические наркотические анальгетики:*
  - ✓ Производные фенилпиперидина  
*тримеперидин (промедол), фентанил*
  - ✓ Производные фенилгептиламина  
*метадон*

## 2. Частичные агонисты и агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов

*Бупренорфин*

*Буторфанол Налбуфин Пентазоцин*

Антагонисты: Налоксон Налтрексон

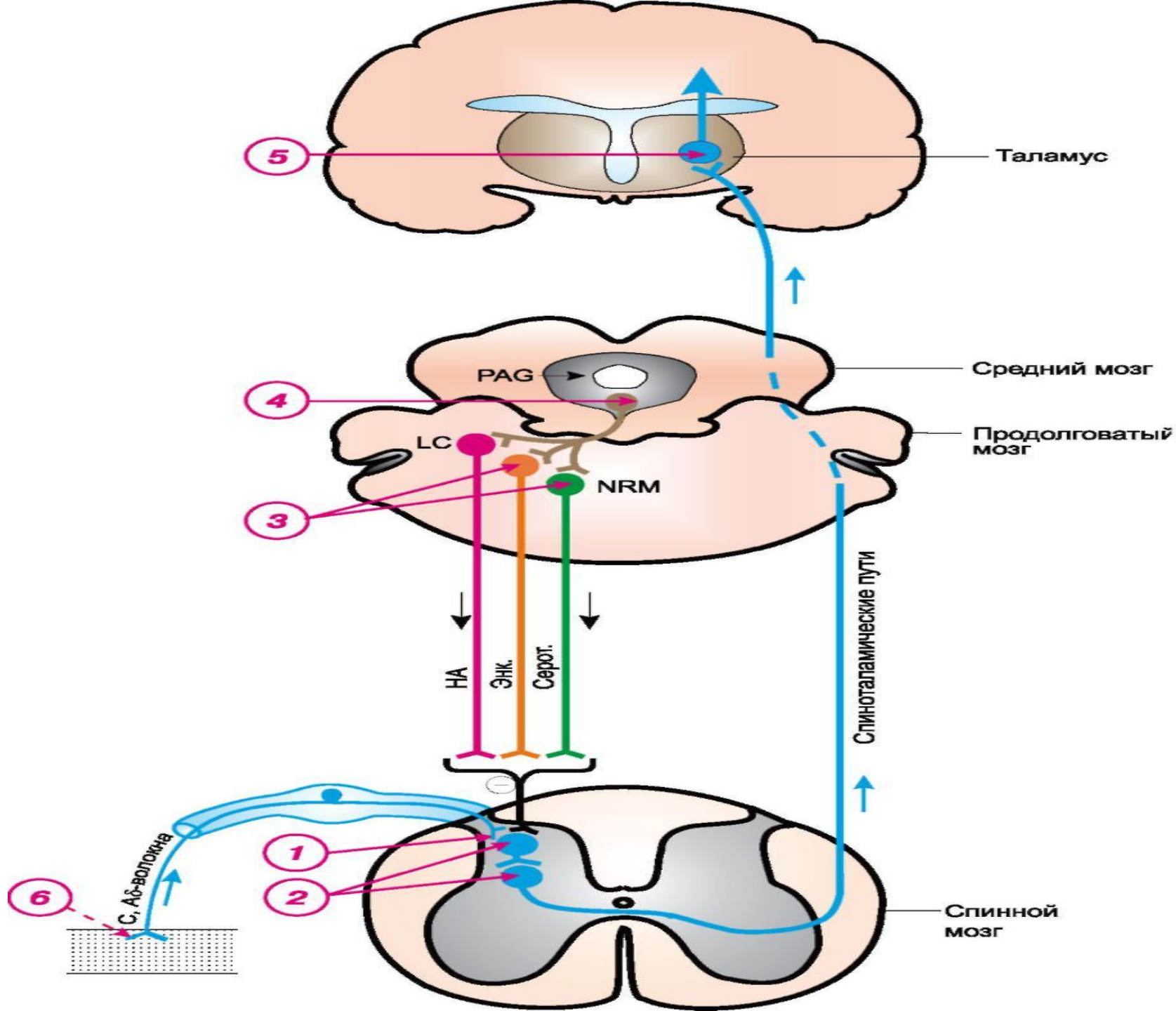
# Основные механизмы анальгетического действия

## опиоидных анальгетиков:

Действие опосредуется через **опиоидные рецепторы (ОР):**

- угнетение проведения болевых импульсов в афферентных путях ЦНС (нарушение передачи импульсов с окончаний первичных афферентов на вставочные нейроны спинного мозга и далее на разных уровнях ЦНС);
- усиление тормозного влияния нисходящей антиноцицептивной системы на проведение болевых импульсов в афферентных путях ЦНС;
- изменение субъективно-эмоционального восприятия, оценки боли и реакции на неё.





**Выделяют несколько подтипов ОР (μ-, δ-, κ-), которые различаются :**

- по чувствительности к вышеперечисленным эндогенным лигандам**
- по эффектам, вызываемым активацией этих рецепторов.**

# **μ-Рецепторы**

- активируются β-эндорфином,
- развивается анальгезия,
- седативный (успокаивающий) эффект,
- ↓ дыхательного центра,
- эйфория (положительные эмоции, повышенное настроение, ощущение душевного комфорта, не связанные с реальной действительностью)
- лекарственная зависимость,
- брадикардия,
- миоз,
- снижение моторики ЖКТ.

# к-Рецепторы

- активируются динорфином,
- ↓ проведения болевых импульсов на уровне спинного мозга (спинальная анальгезия),
- седативный эффект,
- миоз,
- дисфория (отрицательные эмоции, ощущение дискомфорта),
- возможно развитие физической зависимости,
- возникает небольшое ↓ моторики ЖКТ.

# $\delta$ -Рецепторы

- **активируются мет-энкефалином и лей-энкефалином,**
- **развивается анальгезия,**
- **↓ дыхания,**
- **↓ моторики ЖКТ.**

# Стимуляция опиоидных рецепторов

ЭФФЕКТЫ	μ-рецепторы	κ-рецепторы	δ-рецепторы
Анальгезия			
супраспинальная	+++	-	-
<b>спинальная</b>	<b>++</b>	<b>+</b>	<b>++</b>
Седативное действие	++	++	-
Эйфория	-	+++	-
Дисфория	++	+	-
Миоз	+++	-	++
Угнетение дыхания	++	+	++
Снижение моторики ЖКТ	+++	+	-
Лекарственная зависимость			

# Опиоидные рецепторы

связаны с G-белками — их  
стимуляция вызывает:

- ↓ активности аденилатциклазы
- ↓ концентрации цАМФ в клетке
- ↓ поступления кальция  
(пресинаптическое действие)
- ↑ поступления калия,  
(постсинаптическое действие)

# Угнетение процесса межнейроной передачи болевых импульсов центральной части нервного пути

## 1. Стимуляция пресинаптических ОР

- ✓ Блокируются кальциевые каналы
- ✓ Уменьшается выделение медиаторов передающих боль (**субстанция Р, глутамат, нейрокининов**)

## 2. Стимуляция постсинаптических ОР

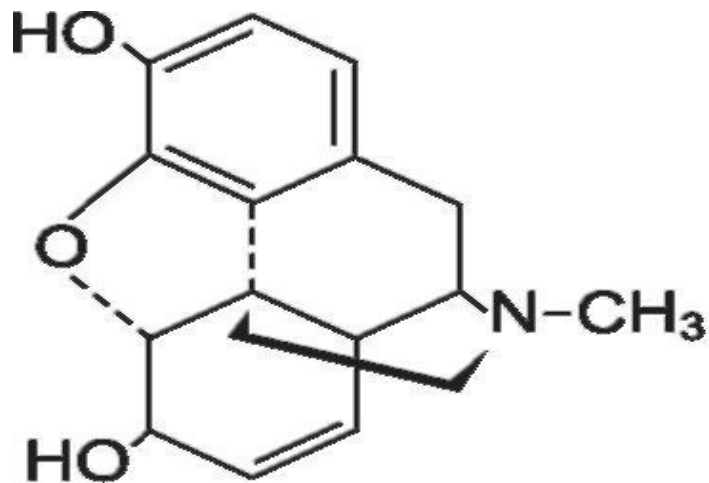
- ✓ Активируются калиевые каналы
- ✓ Развивается гиперполяризация постсинаптической мембраны, что препятствует действию медиаторов
- ✓ Нарушается передача болевых импульсов в высшие центры (таламус – коллектор боли).

3. Супраспинальное действие — стимуляция ОР в нейронах антиноцицептивной системы — активация.

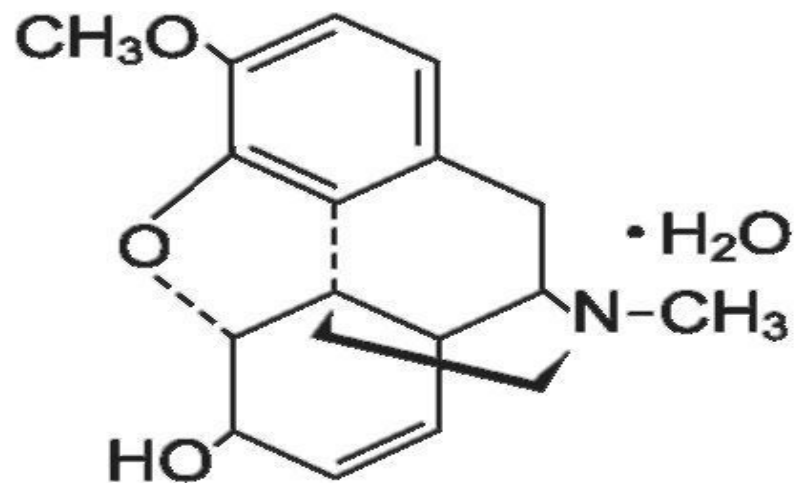


## **Нарушения субъективно-эмоционального восприятия, оценки боли и реакции на неё**

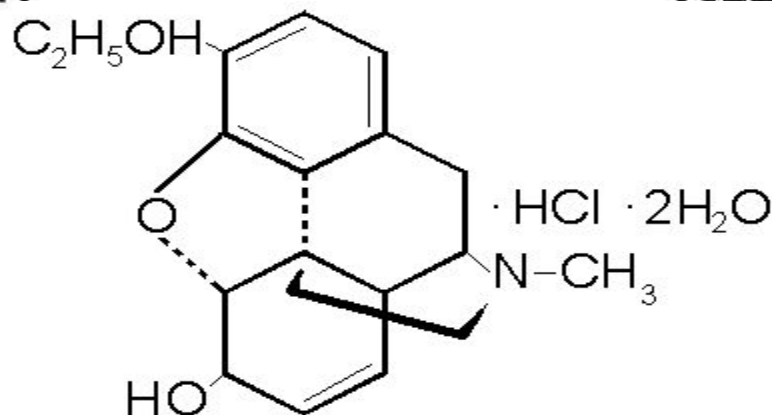
- **Успокаивающее действие**
- **↓ двигательные и вегетативные проявления боли**
- **Изменяется психическое состояние (эйфория)—**  
связанно с влиянием на нейроны:
  - ✓ **коры головного мозга,**
  - ✓ **лимбическую систему**
  - ✓ **активирующую восходящую ретикулярную формацию ствола головного мозга**
  - ✓ **гипоталамус**
- **Если даже боль полностью не устраняется она меньше беспокоит больного**



**Морфин**



**Кодеин**



**ЭТИЛМОРФИН**

обладают структурным и конформационным сходством с тирозиновым остатком энкефалинов, динарфинов и эндорфина.

# Морфин

- Анальгезия (возбуждение  $\mu$ -рецепторов, в меньшей степени  $\kappa$ - и  $\delta$ -рецепторов)
- Высокоэффективный анальгетик
- Биодоступность при введении внутрь 24% (низкая):
- плохо всасывается из ЖКТ,
- в значительной степени метаболизируется при первом прохождении через печень – для достижения быстрого и выраженного действия его вводят парентерально

• (т/и р/и р/р)

- Плохо преодолевает тканевые барьеры (ГЭБ)
- ↑ в активно кровоснабжающихся органах и тканях – печень, легкие, селезенка, скелетные мышцы.
- Длительность действия 4-5 часов
- Препарат морфина пролонгированного действия (12-24 часа) - **морфилонг, морфина сульфат**

**Морфин** - при ацетилировании в организме двух гидроксильных групп превращается в активный метаболит – диацетилморфин (**героин**).

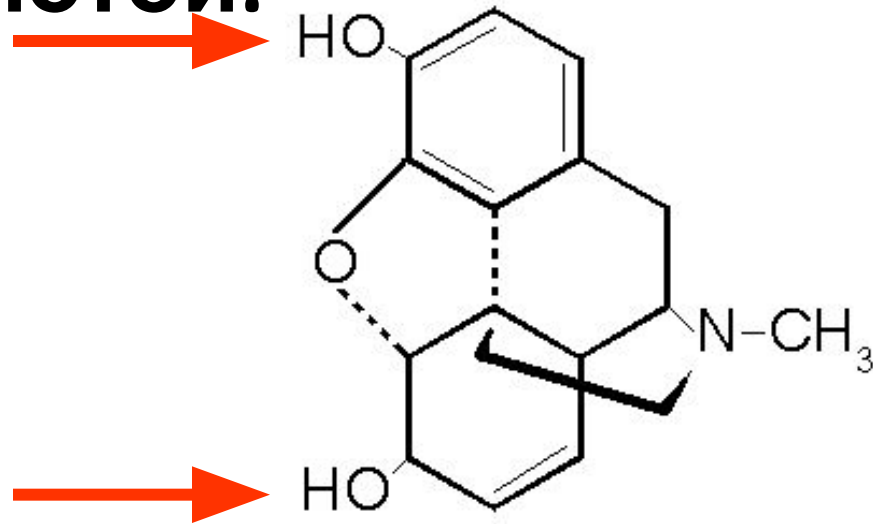
**Героин** – хорошо проникает через ГЭБ. В мозге гидролизуется до моноацетилморфина, и далее – до морфина.

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).

- 9-12% **морфина** - выводится в неизмененном виде.
- на 85% **превращается в полярные метаболиты**, которые затем быстро экскретируются почками.
- При почечной недостаточности - накопление **активных метаболитов** → **длительная выраженная анальгезия**.

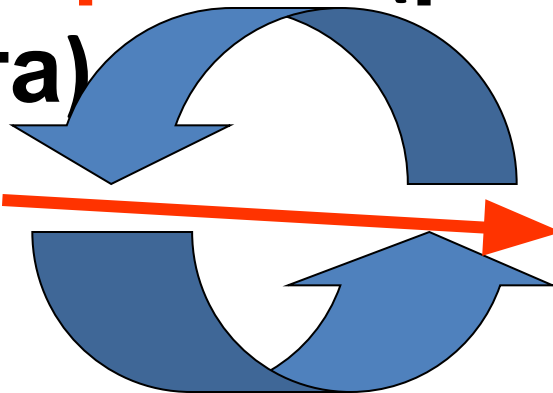
**В молекуле морфина - две свободных гидроксильных группы - легко конъюгируют с глюкуроновой кислотой.**



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

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)

Глюкурониды  
морфина



Инактивация  
в желудке



# ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

## Седативное действие

- Состояние покоя, безразличие к окружающему
- Сонливость переходит в поверхностный сон

## Миоз (сужение зрачка)

- Стимулирует центр глазодвигательных нервов
- Устраняется **атропином**
- Точечные зрачки – признак систематического применения морфина

## Брадикардия

- Стимуляция центров блуждающих

## Противокашлевое

- Угнетающее влияние на кашлевой центр

## Тошнота, рвота

- Стимулирует рецепторы триггер – зоны (пусковая зона) рвотного центра (дно IV желудочка мозга)
- Непосредственно рвотный центр угнетает, поэтому при повторных введениях рвота не возникает

# Снижение моторики ЖКТ

- Замедляет перистальтику (усиливает сегментарные сокращения и ослабляет пропульсивные сокращения кишечника)
- Повышает тонус сфинктеров
- Уменьшает секрецию желез
- Повышает тонус сфинктера Оди
- При систематическом применении – обстипация (обстипация – запор).

## Влияние на мочевыводящие пути

- Повышает тонус мочеточников (провокация почечной колики)
- Повышает тонус сфинктеров мочевого пузыря и уретры (задержка мочеиспускания)

## Гистаминогенное действие

- Увеличивает высвобождение активного гистамина (либератор гистамина)
- Может вызвать аллергические реакции  
( бронхоспазм, крапивница и другие)
- Бронхоспазм м.б. связан также с действием на ОР бронхиальных

# Влияние на продукцию гормонов

- ↓ продукцию гипоталамического гонадотропин-релизинг и кортикотропин-релизинг гормонов
- ↓ уровни ФСГ и лютеинизирующего гормонов,

**АКТГ, гидрокортизона тестостерона**

- Секреция пролактина и антидиуретического гормонов ↑
- ↑ тонуса скелетных мышц, преимущественно сгибателей и дыхательных мышц.

Эффект реализуется на уровне спинного

# Угнетение дыхания

- связано в основном со ↓ чувствительности дыхательного центра к двуокиси углерода
- зависит от дозы:

□ становится редким и глубоким при введении терапевтических доз

□ в токсических дозах — очень редкое поверхностное, вплоть до полной остановки (при отравлении морфином смерть наступает от паралича дыхательного центра).

Для восстановления дыхания используют антагонисты опиоидных рецепторов.

# Показания к применению

- При травмах, ожогах
- Заболевания, сопровождающиеся сильными болями (инфаркт миокарда, злокачественные опухоли и другие)
- Подготовка больных к хирургическим операциям и в послеоперационном периоде
- Профилактика болевого шока
- При спастических состояниях гладких мышц внутренних органов (кишечная, почечная колика) только в комбинации со спазмолитическими средствами:  
**атропином, дротаверином (но-шпа),**

# **Побочные эффекты**

- **миоз, эйфория, головокружение, головная боль**
- **сухость во рту, брадикардия**
- **урежение дыхания, нарушение ритма (Чейн-Стокса)**
- **тошнота, рвота, констипация**
- **спазм гладких мышц**
- **расширение сосудов головного мозга, повышение внутричерепного давления**
- **артериальная гипотензия (ортостатическая гипотензия)**
- **не рекомендуется для обезболивания родов, т. к. вызывает угнетение дыхания у плода**
- **не назначают детям до двух лет и кормящим**



# Лекарственная зависимость к морфину (морфинизм)

- При повторных применениях морфин может вызвать тяжелую лекарственную зависимость
- Стремление к приемам морфина связано с эйфорией
- При отмене развиваются выраженные явления абстиненции (сначала слезотечение, насморк, потливость, «гусиная» кожа, затем беспокойство, тахикардия, тремор, тошнота, рвота, диарея, сильные боли в животе, спине, конечностях и др.)
- Морфин проникает через плацентарный барьер – дети рождаются с лекарственной зависимостью
- Возможно развитие привыкания к веществам

# Особенности морфинной наркомании

- Синдром измененной реактивности  
(защитные реакции, толерантность, форма потребления, форма опьянения).
- Синдром психической зависимости  
(обсессивное влечение – аффективная привязанность, искажение мышления и сознания, перестройка психической жизни и межличностных взаимоотношений, психический комфорт в интоксикации).
- Синдром физической зависимости  
(компульсивное влечение к наркотику, потеря контроля за дозой, абстинентный синдром, физический комфорт в интоксикации).

**Острое отравление морфином** может привести к летальному исходу вследствие **остановки дыхания**

- Для устранения угнетающего влияния морфина на дыхательный центр вводится антагонист опиоидных рецепторов **налоксон** (0,4 мг в/в, в/м)
- У лиц с лекарственной зависимостью **налоксон** вызывает явления абстиненции
- Другие мероприятия:
  - Промывание желудка с перманганатом калия (для окисления морфина) и теплой водой с активированным углем (для адсорбции яда)
  - Внутрь активированный уголь, солевое слабительное

## Омнопон

- Смесь пяти алкалоидов опия (морфин 50%, кодеин, папаверин, нарцеин, тебаин)
- Показания те же что и у морфина
- Не вызывает спазм гладких мышц (содержит **папаверин и нарцеин**, обладающие спазмолитическим действием)
- Имеет преимущества для назначения при спазмах гладких мышц

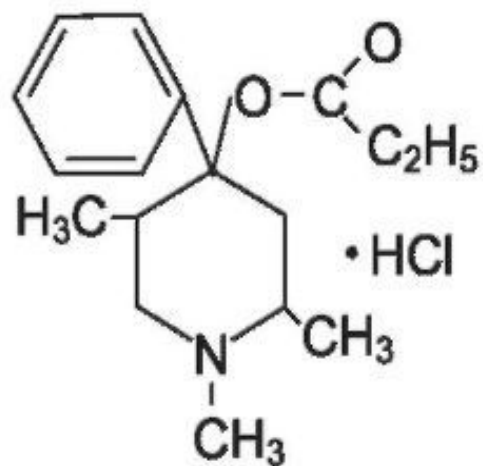
## **Героин (диацетиморфин)**

- Сходен по фармакологическим свойствам с морфином
- В большинстве стран применение этого препарата запрещено
- Высоко липофилен
- Легко проникает в ЦНС
- Эйфория развивается быстрее и более выражена чем у морфина
- Лекарственная зависимость формируется после 1-2 инъекций и протекает особенно тяжело

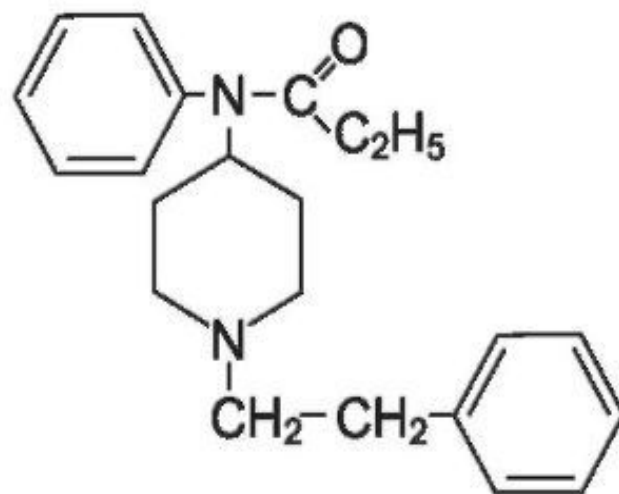
## **Кодеин (метилморфин)**

- По анальгетическому эффекту в 10 раз менее эффективен
- Более пригоден для назначения внутрь (биодоступность 50%)
- Используется в основном как противокашлевое

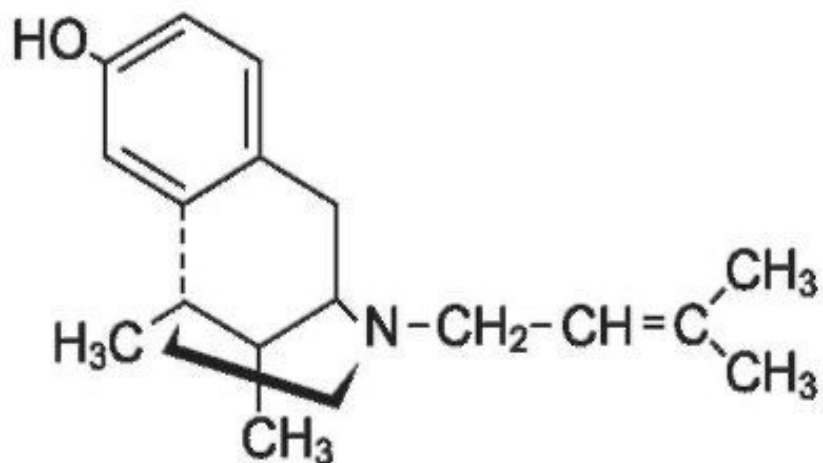
# Синтетические наркотические анальгетики



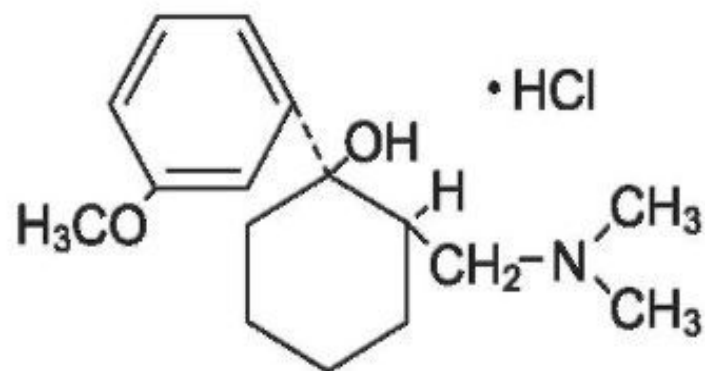
Тримеперидин



Фентанил



Пентазоцин



Трамадол

# **Производные фенилпиперидина Тримеперидин (промедол)**

- **Менее эффективен как анальгетик, чем морфин (в 4-5 раз)**
- **Слабее действует на дыхательный центр и центр блуждающих нервов**
- **Обладает слабым спазмолитическим действием**
- **Стимулирует сокращение матки, применяется для обезболивания**

## **Фентанил, Суфентанил**

- В 100 раз активнее морфина по анальгетическому действию
- Длительность действия 20-30 минут
- Сильнее чем морфин угнетает дыхательный центр
- В сочетании с нейролептиком дроперидолом (комбинированный препарат **таламонал**) применяется для нейролептанальгезии при хирургических операциях, при травмах



## **Метадон**

***По сравнению с морфином:***

- оказывает более длительный эффект,
- медленнее вызывает привыкание и физическую зависимость.
- вызывает менее выраженную (мягкую), но более длительную абстиненцию

***Применяется:***

- для лечения лекарственной зависимости к опиоидам
- 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).

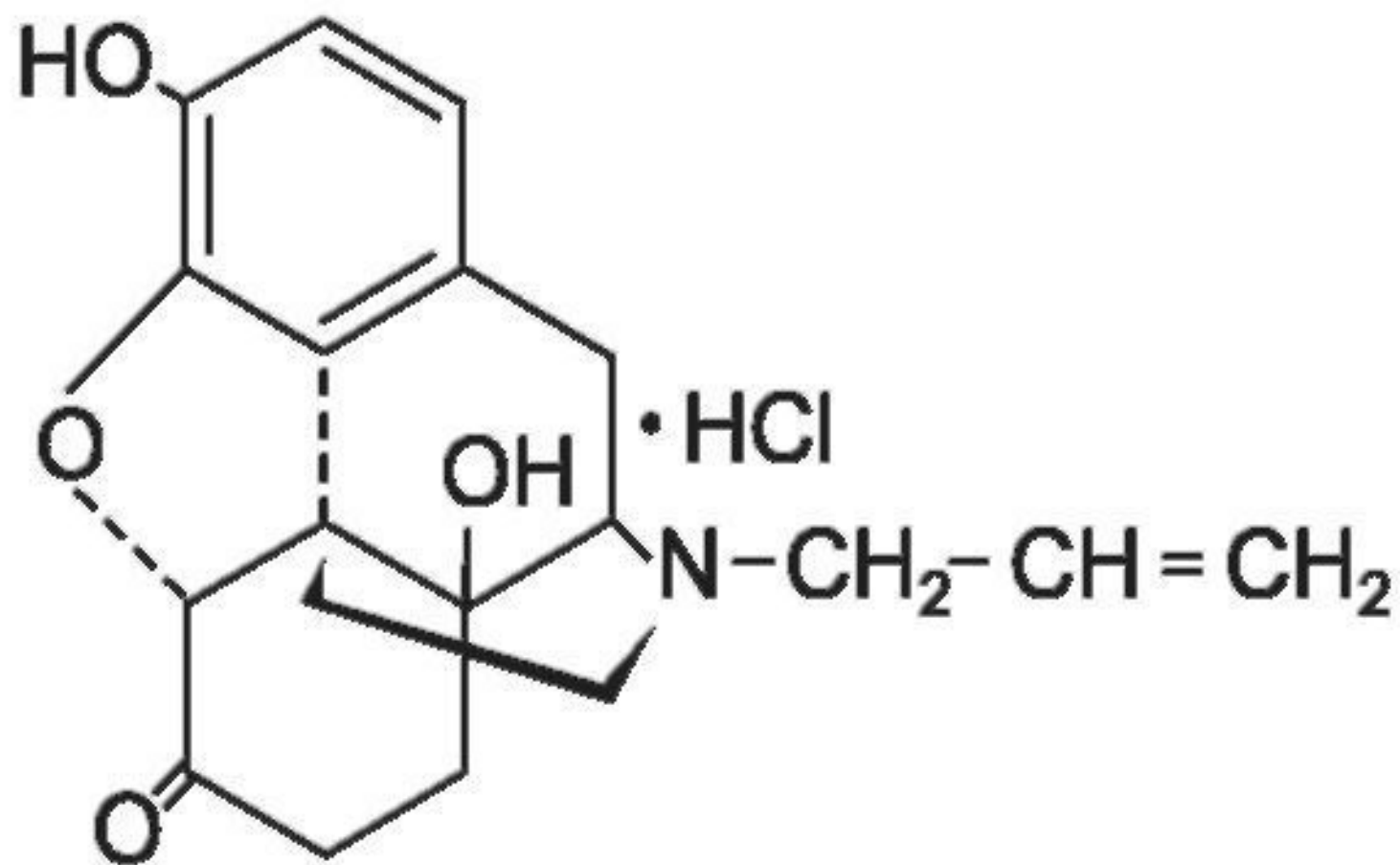
# Агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов

**Бупрофанол, налбуфин, пентазоцин**

- Стимулируют **к-рецепторы**, блокируют  $\mu$ -рецепторы являясь их частичными агонистами
- Менее опасны в отношении лекарственной зависимости
- Меньше угнетают дыхание
- По анальгетической активности не уступают морфину или превосходят его
- Стимулируют  **$\sigma$ -рецепторы** (сигма), поэтому могут быть дисфория, галлюцинации, тахикардия, повышение АД

## **Бупренорфин**

- **Частичный агонист  $\mu$ -рецепторов, т.е. стимулирует эти рецепторы в меньшей степени чем морфин**
- **По анальгетической активности превосходит морфин в 20-60 раз**
- **Меньше угнетает дыхательный центр**
- **Менее опасен в отношении лекарственной зависимости**
- **Может вызвать синдром отмены (абстиненцию) у морфинистов**
- **Вводят парентерально, энтерально и сублингвально табл. 0,2 мг (биодоступность 50%)**



Налоксон

# АНТАГОНИСТЫ ОПИОИДНЫХ

## анальгетиков

Налоксон

- Блокирует в основном  $\mu$ -рецепторы, в меньшей степени  $\kappa$ - и  $\delta$ -рецепторы
- Устраняет угнетение дыхания, эйфоризирующее действие опиоидных анальгетиков
- У лиц с лекарственной зависимостью может вызвать синдром абстиненции
- Вводится в/в или в/м при отравлении опиоидными анальгетиками

## Налтрексон

### Отличается от налоксола:

- назначается внутрь при лечении наркоманов для предупреждения эйфоризирующего действия морфина, героина и др.;
- действует 24-48 часов

# Препараты смешанного

## действия

### Трамадол

- Обладает свойствами опиоидных анальгетиков (стимулирует  $\mu$ -рецепторы)
- Нарушает обратный захват норадреналина и серотонина
- Активирует нисходящие тормозные влияния на проведение болевых импульсов
- По анальгетическому действию уступает морфину
- Мало влияет на дыхание

• Вредителен при сочетании с/и с/с

- **Показания:**

- Боли при злокачественных опухолях
- Инфаркт миокарда
- Боли при травмах
- При легкой форме панкреатита

- **Побочные эффекты:**

- тошнота, рвота
- Головокружение
- сухость во рту
- лекарственная зависимость

# **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 II**

## **2. Центрального ненаркотического действия**

**(не активируют опиатную систему, не вызывают**

**зависимости) - Глауцина гидрохлорид, Окселадина**

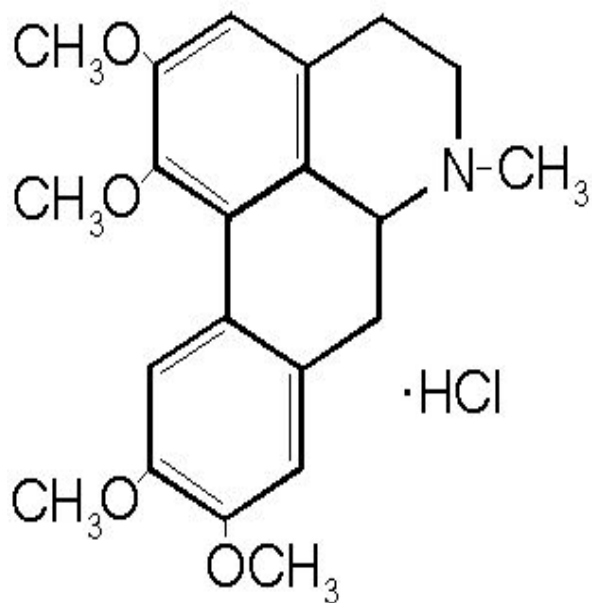
**цитрат (Тусупрекс)**

## **3. Периферического действия**

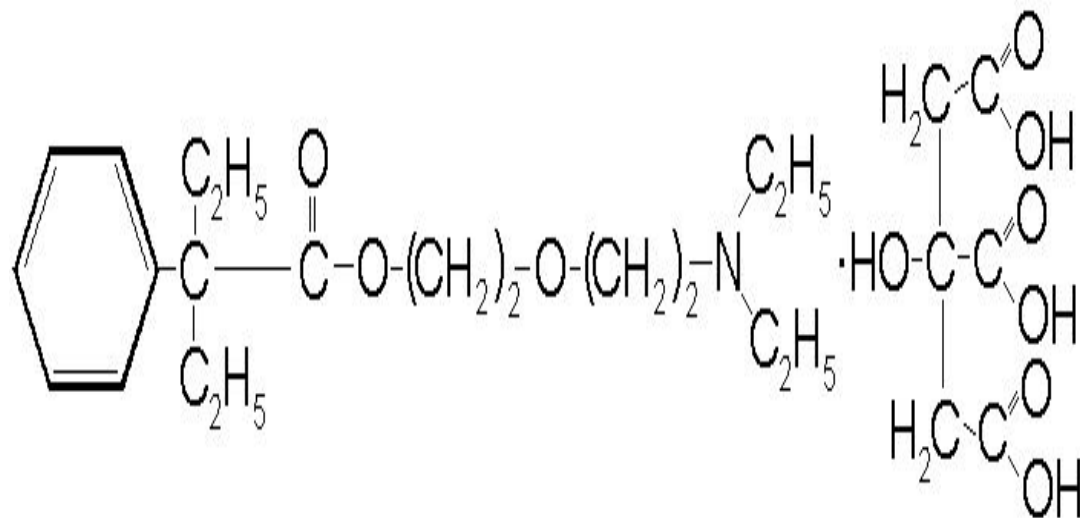
**(местные анестетики, снижают чувствительность**

**слизистой дыхательных путей) - Преноксдиазина**

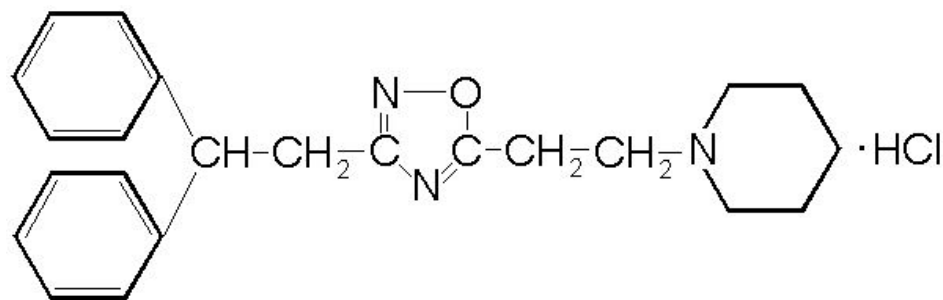




*Глауцина гидрохлорид*



*Окселадина цитрат (Тусупрекс)*



*Преноксдиазина гидрохлорид (Либексин)*