

# АНАЛЬГЕТИКИ

Лекция для учащихся фармацевтического  
факультета

Позднякова С.В.

# АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЕ ЛС -

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

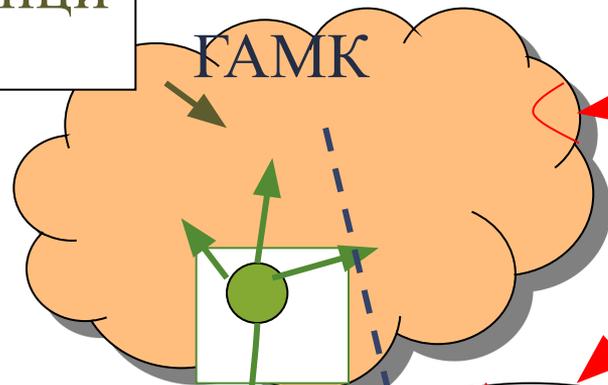


# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ

НОЦИЦЕПТИВНАЯ	НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ	ПСИХОГЕННАЯ
Вызвана физиологической активацией <b>ноцицепторов</b> вследствие тканевого повреждения	Вызвана повреждением или дисфункцией <b>элементов</b> центральной, периферической <b>н.с.</b>	Вызвана психологическими факторами – нарушение <b>стратегии преодолен. боли</b>
<b>тканевое</b> повреждение	не обязательно	нет
<b>Чувствительных расстройств</b> нет	в области иннервации пораженного нервного волокна, ствола и т.п.	нет
соответствует <b>степени и длительности</b> повреждения	не соответствует, может быть хронической, рецидивирующей	не соответствует, хроническая
<b>после заживления</b> регрессирует	продолжается	продолжается

# Уровни формирования болевого синдрома и **антиноцицептивная система**

перцепция



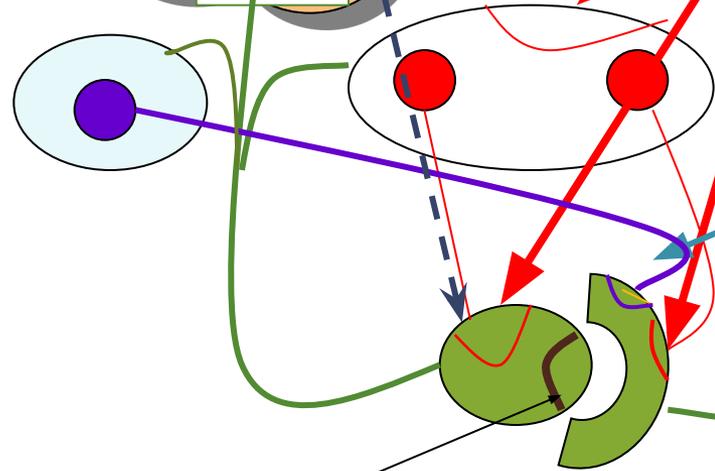
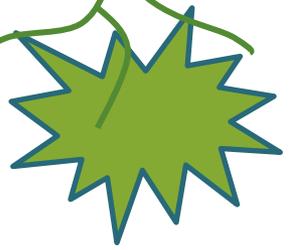
**Опиоидные средства**

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<sup>+</sup> каналов: *карбамазепин и др.*
3. Активатор K<sup>+</sup> каналов: *флупиртин (катадалон)*

## Активирующие нисходящую АНС

1. Центральные агонисты  $\alpha_2$ -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:

## $\mu_1$ мю-рецепторы вызывают:

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

## $\delta$ -рецепторы:

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

## $\kappa_3$ (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)  $\mu$ -агонист,  $\kappa$ -антагонист – сильнее в 25-50 раз.

**Бупрофанол** (морадол, стадол) -  $\mu$ -антагонист, но  $\kappa$ -агонист – сильнее в 5-раз.

**Налорфин, Налбуфин** (нубаин) -  $\mu$ -антагонист,  $\kappa$ -агонист – обезболивающий эффект = морфину.

*Слабые и умеренные - производные бензоморфана:*

**Пентазоцин** (лексир, фортрал) -  $\mu$ -антагонист,  $\kappa$ -агонист – слабее в 3-4 раза.

**Антагонисты опиоидных  $\mu$ -,  $\kappa$ -,  $\delta$ -**

**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  $\text{CO}_2$  → 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  
сродством  
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 левопропаксифен,).

# 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 ЦОГ<sub>3</sub>* (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<sub>g</sub>-E<sub>2</sub> P<sub>g</sub>-F<sub>2</sub> 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 опиодными 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  $\alpha_2$ -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